

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Stéphane BIDOU

Ancien interne des hôpitaux de Paris
né le 2 janvier 1907, à La Tronche (Isère)

Recherches
sur
l'infection tuberculeuse
des méninges

Travail du service du PROFESSEUR Robert DEBRE

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

IMPRIMERIE « LABOR »
20, RUE DELAMBRE, Paris (XIV°)

1937

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Stéphane BIDOU

Ancien interne des hôpitaux de Paris
né le 2 janvier 1907, à La Tronche (Isère)

Recherches
sur
l'infection tuberculeuse
des méninges

Travail du service du PROFESSEUR Robert DEBRE

IMPRIMERIE « LABOR »
20, RUE DELAMBRE, Paris (XIV^e)

1937

LE DOYEN : M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Pathologie chirurgicale	AMELINE.
Pathologie médicale	BARIETY.
Pathologie médicale	BENARD Henri.
Pathologie médicale	BERNARD Etienne.
Pathologie médicale	BOULIN.
Hydrologie.	BESANÇON.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie médicale	COSTE.
Physique	DOGNON.
Urologie	FEY.
Pathologie chirurgicale	FUNCK.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	de GAUDART d'ALLAINES.
Pathologie	de GENNES.
Physiologie	GAYET.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Obstétrique	LACOMME.

Obstétrique	LANTUEJOL.
Pathologie médicale	LAROCHE (Gay).
Pathologie expérimentale	LELONG.
Pathologie chirurgicale	LEMAIRE.
Pharmacologie	LEVEUF.
Neuro-psychiâtrie	Mlle J. LEVY.
Pathologie chirurgicale	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale	MENEGAUX.
Pathologie médicale	MOLLARET.
Pathologie chirurgicale	MOREAU.
Pathologie médicale	MOULONGUET.
Anatomie pathologique	MOUQUIN.
Pathologie chirurgicale	OBERLING.
Médecine légale	PETIT-DUTAILLIS.
Obstétrique	PIEDELIEVRE.
Ophthalmologie.	PORTES.
Physiologie	RENARD.
Chimie biologique	RICHET.
Pathologie chirurgicale	SANNIE.
Pathologie expérimentale	SENEQUE.
Pathologie médicale	TROISIER.
Obstétrique	TURPIN.
Pathologie chirurgicale	VIGNES.
	WILMOTH.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

Pathologie chirurgicale	MM.
Pharmacologie	ALGLAVE.
Physiologie	BUSQUET.
Obstétrique	CHAILLEY-BERT.
Pathologie chirurgicale	GUENIOT.
Anatomie pathologique	LARDENNOIS.
Parasitologie	LEROUX.
Bactériologie	NEVEU-LEMAIRE.
Obstétrique	PHILIBERT.
	VAUDESCAL.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE, A TITRE PERMANENT

Clinique médicale	MM.
Clinique médicale	ALAJOUANINE.
Clinique médicale	AUBERTIN.
Clinique médicale	BRULE.
Clinique médicale	CHABROL.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DONZELOT.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique médicale	LIAN.
Clinique médicale	VALLERY-RADOT (Pasteur)
Clinique médicale	SEZARY.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	BROCO.
Clinique chirurgicale	CADENAT.
Clinique chirurgicale	CATELLIER.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOURE.
Clinique chirurgicale	QUENU.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale	VELTER.
Clinique obstétricale	ECALLE.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

Education physique	MM.
Radiologie clinique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Microbiologie	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie.	PHILIBERT, agrégé.
Puériculture	RUPPE.
	WEIL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME,

A MA FILLE,

A MON PERE,
mon premier maître

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Robert DEBRÉ

Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'hôpital Hérold.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur Edouard RIST

Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin honoraire de l'hôpital Laënnec

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé Henri BÉNARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur A. BAUDOUIN

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur Alfred BOQUET

Chef du laboratoire de la Tuberculose
à l'Institut Pasteur de Paris.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Docteur E. RIST,
Monsieur le Professeur agrégé Th. ALAJOUANINE,
Monsieur le Docteur DUPUY-DUTEMPS,
Monsieur le Professeur G. GUILLAIN,
Monsieur le Professeur A. BAUDOUIN.

INTERNAT

Monsieur le Docteur E. PICHON, .
Monsieur le Docteur P. JACOB,
Monsieur le Professeur M. LAIGNEL-LAVASTINE,
Monsieur le Docteur E. RIST,
Monsieur le Professeur agrégé H. BÉNARD,
Monsieur le Professeur R. DEBRÉ,
Monsieur le Professeur A. BAUDOUIN.

A Monsieur le Professeur agrégé P. MOLLARET,
Médecin des Hôpitaux.

A Messieurs les Docteurs AZERAD, DECOURT, GARCIN,
JACQUET, LAMY, J. MARIE, PARAF, PÉRON,
Médecins des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur M. THALHEIMER,
Chirurgien des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur J. BARBIER,
Médecin des Hôpitaux de Lyon.

A Messieurs les Docteurs BRISSAUD et COULAUD.

A Monsieur le Médecin-Colonel FRIBOURG-BLANC,
Professeur de Clinique Neuro-psychiatrique au Val-de-Grâce.

A nos collègues de salle de garde et d'Internat,

A tous nos amis.

INTRODUCTION

La position de la méningite tuberculeuse est très définie en pathologie humaine, et, en particulier, en pathologie infantile, au milieu des diverses manifestations de la tuberculose en général.

Elle revêt souvent l'allure d'une localisation prédominante, bien, qu'en réalité, elle soit toujours secondaire à une inoculation, le plus habituellement pulmonaire.

Les lésions sont faites d'un mélange de granulations spécifiques et de lésions inflammatoires non histologiquement spécifiques.

Malgré la multiplicité des variations possibles, la méningite évolue avec une allure spéciale, qui en facilite le diagnostic, et dont le pronostic est pratiquement toujours fatal.

Par ces caractères, la méningite tuberculeuse, tout au moins celle de l'enfant, paraît présenter, dans l'histoire de la tuberculose, une autonomie assez spéciale qui la différencie de la granulie et des épisodes terminaux de la tuberculose généralisée.

Y a-t-il quelque correspondance au point de vue de la tuberculose expérimentale, telle qu'on peut la réaliser sur les animaux de laboratoire ? Il ne semble pas qu'il y ait chez l'animal un véritable équivalent de la méningite tuberculeuse de l'enfant. Ceci n'est pas pour nous étonner, étant donné la différence considérable qui sépare le système nerveux de l'animal, de celui de l'espèce humaine. Les expériences physiologiques nous ont bien montré ces grandes dissemblances.

La question ne peut donc, pratiquement, être étudiée que sur le terrain anatomique, et même sur ce terrain des différences existent entre les réactions des méninges de l'animal et celles de l'espèce humaine.

*
**

C'est sur les conseils de notre maître, le Professeur Robert Debré, que nous nous sommes attachés à cette recherche sur l'infection tuberculeuse expérimentale des méninges. Nous tenons à le remercier, ici, de la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée, et à l'assurer de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

Monsieur le docteur A. Boquet nous a accueilli avec une grande bienveillance au laboratoire de la Tuberculose à l'Institut Pasteur. Ses directives nous ont été d'un précieux appui. Nous tenons à lui dire notre profonde gratitude.

Nous avons été grandement aidé dans ce travail par notre maître, le Professeur agrégé Henri Benard qui nous a prodigué largement ses conseils et son temps. Qu'il soit assuré de notre très grande reconnaissance et de notre entier dévouement.

HISTORIQUE

L'histoire de la méningite tuberculeuse expérimentale est assez brève. Elle ne débute guère qu'à la fin du siècle dernier, et c'est Martin, d'abord seul, puis avec Vaudremer, qui semble s'être, le premier, occupé de cette question. Presque à la même époque, Péron y a consacré un travail important. Ces auteurs ont étudié les réactions des animaux tant cliniquement qu'anatomiquement. Ils ont laissé de leurs recherches des données nettes et précises dont se sont inspirés la plupart des auteurs qui ont repris cette étude.

Parmi ceux-ci, citons surtout Armand-Delille qui, dans une série de publications, et surtout dans sa thèse de 1903, a fait faire un grand pas à cette méningite tuberculeuse expérimentale. Il a recherché l'action des poisons du bacille tuberculeux. Il a donné des descriptions cliniques et anatomiques qui ont permis de préciser et d'étendre les conceptions des auteurs précédents. Il a recherché la genèse de la méningite tuberculeuse en général et a proposé une pathogénie qui semble avoir acquis droit de cité, pour la méningite apparemment primitive, du moins.

Après lui, les recherches dans ce domaine ont été peu nombreuses. A l'étranger quelques auteurs ont repris le problème. Citons surtout les travaux de Villard B. Soper et Moriss Dworsky, en Amérique, qui sont les premiers à avoir envisagé la question de la surinfection méningée après infection générale. Nous avons fait un bond de plus de vingt années entre Armand-Delille et ces derniers.

Depuis, plusieurs publications ont été faites. Il faut surtout retenir la thèse de Mme Jousset, en 1933, qui, envisageant la méningite tuberculeuse sous un angle très large, a consacré une place importante à l'expérimentation. Nous lui ferons plus d'un emprunt.

L'année suivante, Boquet et Broca, au laboratoire de recherches de la tuberculose, à l'Institut Pasteur de Paris, sont revenus sur cette question; ils l'ont exposée dans un travail très complet et nous aurons, souvent aussi, l'occasion de le citer.

Ce qui ressort de ces travaux, c'est la difficulté, ou même mieux, la quasi impossibilité de réaliser une méningite tuberculeuse par les moyens ordinaires d'infection.

LOCALISATION MÉNINGÉE DANS LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE HABITUELLE

Un point capital méritait d'être étudié. Celui de savoir si, au cours de l'infection tuberculeuse générale, par voie veineuse ou par voie sous-cutanée, par exemple, il pouvait exister des réactions méningées; et, en particulier, s'il était possible de créer, par ce mode d'infection, une méningite tuberculeuse.

La plupart des auteurs semblent rejeter cette possibilité. « Quelles que soient, écrivent Boquet et Broca, l'abondance des bacilles dans le sang, la fréquence et la durée des décharges bacillémiques, quels que soient aussi le nombre et la virulence des germes, la méningite tuberculeuse ne survient jamais chez le lapin infecté par toute autre voie que la voie rachidienne. » Et, à part l'observation de H. Baruk et I. Bertrand, qui ont réalisé, expérimentalement, une méningite tuberculeuse, par injection, à un cobaye allergique, de liquide céphalo-rachidien d'un dément précoce; il n'existe que deux cas rapportés par J. R. Simpson et S. R. Gloyne. Ces auteurs pensent, en effet, que les « lapins adultes qui reçoivent une seule inoculation intra-veineuse ou intra-péritoniale de bacilles bovins, meurent de tuberculose généralisée sans présenter aucune lésion cérébrale ou méningée. Mais en répétant, à plusieurs reprises, les inoculations virulentes, J. R. Simpson et S. R. Gloyne ont pu produire, dans deux cas (un lapin adulte et un jeune), de petites lésions corticales, non accompagnées de méningite vraie. Le liquide cérébro-spinal

était légèrement trouble, mais ne contenait pas de bacilles » (A. Boquet).

Néanmoins, la tuberculose méningée pourrait survenir dans quelques cas rares d'infection générale. Mais il ne s'agit là que d'un épiphénomène, véritable surprise au cours d'autres recherches. Récemment, étudiant la tuberculose osseuse et ostéo-articulaire expérimentale chez le lapin, A. Boquet et R. Laporte ont pu noter un tel fait : « Chez un lapin, écrivent-ils, qui avait présenté les symptômes paralytiques habituels à la méningite tuberculeuse, l'examen des coupes du cerveau a révélé la présence de bacilles de Koch au niveau des plexus choroïdes ».

Ces faits sont les seuls que nous ayons pu retrouver.

De notre côté, à plusieurs reprises, nous avons cherché à provoquer des méningites tuberculeuses, chez des lapins, en les infectant, par voie veineuse principalement. Jamais nous n'eûmes la possibilité de noter semblable réaction méningée; et, en aucun cas, la mort ne survint au milieu des phénomènes qui font cortège, ordinairement, à la méningite tuberculeuse expérimentale. Cependant, l'autopsie de tous les animaux mis à l'épreuve a démontré la profonde atteinte de tout le reste de l'organisme par le bacille tuberculeux. Boquet et Broca ont pu cependant mettre parfois en évidence des bacilles de Koch, par culture et par inoculation de cerveau de lapins infectés par voie veineuse.

Ces tentatives, faites d'abord avec l'insuccès que nous venons de dire, sur des animaux d'âge moyen et de poids moyen, demandaient à être complétées. Et c'est ainsi, qu'à plusieurs reprises, nous avons pu renouveler ces expériences sur de jeunes lapins.

En particulier, il fut possible d'expérimenter sur des animaux de six semaines venant d'une portée malheureuse. Il s'agissait d'animaux s'alimentant

mal et restés très petits tant de taille que de poids, en proportion des taille et poids de leurs congénères, qui semblaient avoir un développement normal.

L'un d'eux (observation n° 71) reçoit une dose très importante de bacilles humains (1/20^e de milligr.) en injection intra-veineuse. Dix jours plus tard, aucune modification n'était notée dans l'état de l'animal en expérience.

Le liquide céphalo-rachidien examiné se montre normal en tous points. On se demande alors si une irritation méningée ne pourrait pas permettre le développement d'une méningite par appel local des germes pathogènes.

Cette « irritation méningée », traumatique, en quelque sorte, fut créée en aspirant et refoulant, avec une seringue de verre ordinaire, un quart de centimètre cube de liquide céphalo-rachidien. Cette nouvelle tentative ne donna lieu à aucun phénomène morbide. Deux mois après la première injection, l'animal est encore indemne de toute manifestation méningée. Mais son état général est franchement déficient. Il meurt soixante-dix jours après l'infection, avec des lésions tuberculeuses très évidentes.

Il va sans dire que la souche employée avait été essayée parallèlement sur un cobaye en injection à la face interne de la patte postérieure. Cet animal est mort dans les délais habituels avec les lésions caractéristiques de la tuberculose.

Cette recherche a été répétée avec le même résultat dans chaque cas. Boquet et Broca ont fait ces enquêtes en faisant d'abord une inoculation sous-occipitale de bacilles morts ou de B. C. G. qu'ils faisaient suivre d'une infection veineuse. La réponse à ces infections fut identique.

A) Inoculation sous-occipitale à deux lapins d'un demi-milligramme de bacilles tuberculeux tués par

chauffage : quinze minutes plus tard, ces animaux reçoivent par voie veineuse $1/10^{\circ}$ de milligramme de bacilles aviaires très virulents.

Deux sont morts au bout de trois semaines sans avoir présenté de paralysie. Tuberculose du type Yersin. Lesensemencements du cerveau ont été négatifs.

B) Inoculation sous-occipitale de $1/250^{\circ}$ de milligramme de bacilles morts à quatre lapins. Vingt-quatre heures après : inoculation intra-veineuse de $1/10^{\circ}$ de milligramme de bacilles aviaires.

Les quatre animaux sont morts en trois et quatre semaines (tuberculose du type Yersin) sans avoir présenté de paralysie. Lesensemencements du cerveau ont été négatifs pour un lapin et positifs pour les trois autres. (Quelques colonies par tubes.)

C) Inoculation sous-occipitale de $1/250^{\circ}$ de milligrammes de bacilles tués à deux lapins. Vingt-quatre heures après, inoculation intra-veineuse de $1/100^{\circ}$ de bacilles bovins (souche Vallée).

Les deux lapins sont morts, la quatrième et la neuvième semaines (lésions pulmonaires) sans avoir présenté de paralysie.

D) Inoculation sous-occipitale de 1 milligramme de B. C. G. à quatre lapins. Trente minutes après, inoculation intra-veineuse de $1/500^{\circ}$ de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée).

Ces animaux sont morts entre la sixième et la dixième semaines (tuberculose pulmonaire et rénale) sans avoir présenté de paralysie.

Il semble bien que, hormis des cas très rares, où le bacille a peut-être une «affinité méningotrope» particulière, il ne soit pas possible, dans les conditions d'infection, ordinairement employées, de déterminer une méningite expérimentale. Même l'irrita-

tion méningée ne modifie pas l'évolution ordinaire de la tuberculose. Les méninges et le système nerveux paraissent rester étrangers à la tuberculisation, cliniquement du moins. Bactériologiquement nous avons signalé la présence de bacilles de Koch, que la culture décèle, parfois, dans les centres nerveux.

L'infection locale, directement méningée, intra-rachidienne, semble nécessaire pour déterminer une méningite tuberculeuse expérimentale. Tous les auteurs qui se sont consacrés à cette étude ont dû employer cette inoculation directe pour réaliser les méningites sur lesquelles ils ont fait leurs recherches.

MÉNINGITE TUBERCULEUSE PAR INFECTION LOCALE

En pratique, il est donc illusoire de chercher à réaliser une méningite tuberculeuse par les procédés habituels d'infection. Il faut recourir à l'infection locale, c'est-à-dire à l'infection par voie rachidienne ou intra-cranienne, sous dure-mérienne, en tous cas. C'est ce que nous fîmes, et il fut alors aisé de déterminer des méningites.

Nous nous proposons d'envisager successivement les méningites de primo-infection, puis celles de surinfection. Et, pour chacune d'elles, nous verrons les différentes manifestations cliniques ou anatomo-pathologiques, et en particulier, les perturbations du liquide céphalo-rachidien.

PREMIÈRE PARTIE

LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE
DE PRIMO-INOCULATION

CHAPITRE PREMIER

CONSIDÉRATIONS TECHNIQUES

1° Animaux utilisés

LE LAPIN

Notre étude a porté essentiellement sur le lapin.

Cet animal présente à la fois des avantages et des inconvénients.

Sans doute, les réactions que présente le lapin en face de l'infection méningée ne sont-elles pas toujours identiques; et des exemples de ce genre ont été relativement fréquents au cours des expérimentations, nous le verrons d'autre part. Sans doute, le système nerveux de cet animal, comme celui du cobaye et peut-être même du chien, est-il bien différent, dans son mode de réaction, du système nerveux de l'espèce humaine. Sans doute, le lapin fait-il trop facilement des troubles moteurs, de type paraplégique, en particulier; et cela pour des causes diverses, infectieuses ou même simplement traumatiques; et Armand-Delille y insistait déjà lorsqu'il écrivait que le système nerveux du lapin ou du cobaye a « le désavantage de présenter trop fréquemment des troubles paraplégiques ».

Mais, pour importantes que soient ces causes d'erreur, le lapin garde cependant de grandes qualités. On peut aisément avoir en expérience des lots de ces

animaux, ce qui ne reste pas d'être malaisé avec des chiens et, à plus forte raison, avec d'autres animaux supérieurs. L'accès est facile, chez lui, vers les cavités arachnoïdiennes. Si encore, dans ce lot, un animal fait des réactions atypiques, il faut cependant s'attendre à trouver des réactions gardant une bonne valeur chez la plupart des autres lapins. Des soins attentifs, un isolement prudent, permettent souvent d'éviter d'autres infections, sources d'erreurs possibles.

De telle sorte que, faisant la balance des avantages et des inconvénients, cet animal est encore le plus utilisable en pratique. Et c'est à lui que nous nous sommes adressés dans la très grande majorité des cas.

La plupart des auteurs qui se sont intéressés à l'étude de la méningite tuberculeuse expérimentale, se sont, eux aussi, adressés au lapin qui a été utilisé tant en Amérique (Willard B. Soper et Morris Dworsky) qu'en France (Boquet, Broca, Saenz, et, bien avant eux, Martin, etc...).

LE COBAYE

Exceptionnellement, nous avons fait appel au cobaye. Il existe chez lui une difficulté majeure : le mode d'infection méningée. Et la mortalité est grande dans la recherche de l'espace sous-arachnoïdien, au niveau du rachis. Il faut, d'autre part, faire une trépanation pour pratiquer les inoculations au niveau des méninges craniennes, ce qui n'est pas sans une certaine difficulté. Et il faut avoir présent à la mémoire que cette inoculation par trépanation, la seule possible, est très traumatisante pour le cortex. Dans son travail, Mme Jousset y insiste aussi, et apporte des arguments anatomo - pathologiques très démonstratifs. Enfin, il est impossible de recueillir du liquide céphalo-rachidien pour examen. Cette

dernière difficulté était une raison de plus pour écarter, le plus souvent, cet animal de notre étude.

LE CHIEN

Les recherches que nous avons faites chez le chien ont été peu nombreuses. Une certaine difficulté technique nous a fait souvent reculer. D'autant plus que jamais nous ne pouvions nous contenter d'une seule injection infectante; et que nous voulions suivre, par des examens répétés, les modifications subies par le liquide céphalo-rachidien. Nous savons aussi la difficulté d'avoir et de garder un lot suffisant de chiens, pour donner aux expériences une valeur certaine.

Le petit nombre de cobayes et de chiens que nous eûmes à suivre justifiera la brièveté de la description des techniques employées pour ponctionner les espaces sous-arachnoïdiens de ces animaux. Au contraire, nous nous étendrons davantage sur le mode opératoire de la ponction chez le lapin.

2° Technique de l'inoculation

LE LAPIN

Chez le lapin il n'est loisible d'accéder aux espaces sous-arachnoïdiens que par la voie sous-occipitale. Si l'on veut bien se rappeler l'anatomie de cette région chez cet animal, il est évident qu'il n'est pas possible de trouver d'autre voie de passage. Dans la revue belge des Sciences Médicales, A. Bessemans et L. Asaert ont bien mis en évidence ces notions quand ils écrivent : « Ainsi que le rappelle Ostertag, dans le *Traité d'Anatomie et de Pathologie des infections spontanées des petits animaux de laboratoire*, l'es-

pace sous-dural (entre la dure-mère et l'arachnoïde) ne forme, chez le lapin, qu'une fente capillaire extrêmement étroite et la majeure partie du liquide céphalo-rachidien s'accumule dans l'espace sous-arachnoïdien (entre l'arachnoïde et la pie-mère). Toutefois, ce dernier espace n'est pas large non plus, si ce n'est à la base du cerveau et à la hauteur de sa prolongation avec la moëlle épinière. En ces endroits, l'arachnoïde s'éloigne de la pie-mère et crée ainsi plusieurs citernes remplies de liquide, dont la cérébello-médullaire (entre le cervelet et la moëlle allongée) est aisément accessible du dehors, grâce à la structure particulière du squelette »... « L'apo-

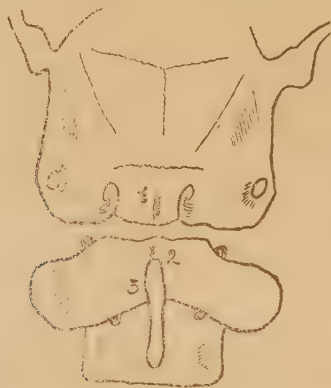


Fig. 1. — Sur ce schéma on voit nettement la base de l'occipital (1), le tubercule postérieur de l'atlas (2) et l'apophyse odontoïde de l'axis (3). — L'espace atlanto-occipital est net entre l'occipital et l'atlas (d'après Plaut et Mulzer).

physe odontoïde de l'axis surplombe, jusqu'à mi-chemin, l'arc de l'atlas. Celui-ci porte au milieu de son rebord supérieur un tubercule postérieur nettement accusé. Immédiatement au-dessus de ce dernier, l'on aperçoit une ouverture (plus ou moins grande, suivant que la flexion de la tête de l'animal est plus ou moins prononcée), l'espace atlanto-occipital, que vient fermer chez le vivant une membrane tendue, plus ou moins dure et élastique, la membrane atlanto-

occipitale. Or, cet espace correspond exactement à la citerne cérébello-médullaire. Nous trouvons donc ici une voie tout indiquée pour la ponction cérébro-spinale, tandis que partout ailleurs, chez le lapin, cette intervention se heurte à des difficultés pratiquement insurmontables. Ces difficultés tiennent non seulement à la structure du système nerveux central et de ses annexes, mais encore et surtout à celles du squelette, en particulier. Sauf au niveau de l'espace atlanto-occipital, les vertèbres, sur toute la hauteur de la colonne s'imbriquent au point qu'elles s'opposent à tout passage d'aiguille. »

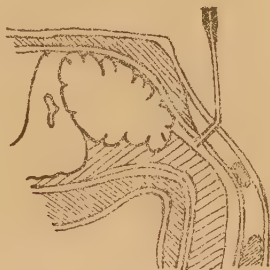


Fig. 2. — Cette coupe sagittale médiane montre où se fait, avec l'aiguille de ponction, la perforation de l'espace atlanto-occipital (d'après Plaut et Mulzer).

La ponction sous-occipitale semble avoir été pratiquée pour la première fois à l'étranger par Weed, chez le lapin, après que Dixon et Halliburton l'aient faite chez le chien; mais il semble, si l'on en croit Mulzer que Nissl déjà, puis Steiner avaient tenté avec succès la ponction sous-arachnoïdienne au niveau du trou occipital. Le Japonais Yamaoka, cité par Ohya et Misaizu, l'aurait pratiquée aussi. Plaut en a laissé une description en 1921. Mais, en fait, depuis des années, et précisément dans le but de déterminer, expérimentalement, des méningites tuberculeuses, Martin avait fait de telles ponctions (1898).

Ces rachi-centèses sont maintenant bien connues.

Les techniques s'inspirent toutes du même procédé. Seules diffèrent les méthodes d'immobilisation de l'animal.

Ce qui importe, c'est de « faire bailler » le plus largement possible l'espace atloïdo-occipital. Il est simple de faire tenir l'animal par un aide qui le maintient fortement sous le bras gauche, pendant que sa main, de ce même côté, tient les pattes antérieures et les mâchoires coaptées; la tête étant portée en forte hyperflexion, et maintenue dans cette position par la main droite.

Plaut ayant lié l'animal, anesthésié, par les pattes, sur le dos, le fait saisir solidement par les oreilles, en plaçant « éventuellement les doigts dans l'encoche semi-lunaire postérieure du maxillaire inférieur, et les pouces sur le museau de l'animal; cette position permettant de plier et de maintenir la tête en flexion maximale ».

Ohya et Misaizu « attachent fortement l'animal, le ventre sur une planche fixée horizontalement, la tête maintenue en forte flexion par un dispositif spécial. Par ce procédé, une seringue est nécessaire pour aspirer le liquide. »

Cette méthode est voisine de celle que Mme Jousset indique dans sa thèse : « L'animal est attaché sur le ventre, sur une planche, la tête restant libre, les poils de la région occipitale sont soigneusement enlevés, et la peau est désinfectée à l'alcool. La tête étant mise en hyperflexion, on introduit, juste au dessous de la protubérance occipitale, une aiguille spéciale recourbée à biseau court, de 1 m/m de diamètre extérieur, et de 40 m/m de longueur. La direction à donner à l'aiguille est fournie par l'occipital lui-même, qu'il faut raser, et avec lequel l'aiguille doit rester en contact permanent. Il faut piquer doucement, pour ne pas atteindre le bulbe, et par conséquent ne pas tuer l'animal. On est sûr d'être dans la cavité sous-arachnoïdienne quand apparaît, dans le canon de l'aiguille, un peu de liquide céphalo-rachi-

dien. A ce moment, il suffit d'adapter une seringue préparée d'avance, avec la dose voulue d'émulsion, et de l'injecter aussi lentement que le permettent les mouvements de défense de l'animal. »

A. Bessemans et M. Asaert s'inspirent du procédé de Plaut.

Nous-mêmes, nous sommes souvent inspirés de ce procédé, soit que l'animal soit immobilisé par enroulement dans un linge, soit que, fixé par les pattes, le dos sur le plateau à contention, la tête soit franchement portée en hyperflexion et maintenue dans cette position par le mors de Malassez.

Des appareils ont même été créés, dans le but de faciliter cette immobilisation : tel est l'appareil d'Ohya et Misaizu, ou l'appareil de A. Bessemans et L. Asaert.

Quelques auteurs, pour obtenir une bonne immobilisation, qui est, à coup sûr, un temps important, conseillent de faire une anesthésie. Plaut injectait de petites doses de morphine. Il est aussi simple de faire une injection sous-cutanée d'éther qui donne, sinon une complète anesthésie, du moins un assoupissement suffisant. Mais il est souvent inutile de chercher une telle anesthésie; et même certains ont pu écrire : « Nous préférons ne pas anesthésier l'animal, d'autant plus que dans ces conditions, il conserve une tonicité musculaire favorable à sa bonne fixation, et réagit souvent de façon heureuse, au moment de la perforation de la membrane atlanto-occipitale. » (A. Bessemans et L. Asaert).

La région est rigoureusement épilée ou rasée et désinfectée avec soin. Il faut alors, avec le doigt, repérer l'apophyse odontoïde de l'axis et partant de là, le tubercule postérieur de l'atlas. La ponction se fait alors immédiatement au-dessus de ce tubercule, sur la ligne médiane. On peut aussi se laisser guider par le bord inférieur de l'occipital; juste sous lui, on note une zone dépressible, c'est là que se fait la ponction.

Martin utilisait, et on se sert encore couramment d'une aiguille coudée à biseau court, à lumière assez large, et d'une longueur de 4 à 5 cm. Plaut se servait d'une aiguille droite, à biseau court, longue de 5 cm., et d'une lumière de 1 m/m. Les auteurs belges emploient une aiguille droite à biseau très court, de 3 cm. de longueur, ayant un diamètre extérieur de 1 m/m, et une lumière de 0 m/m 5. Ce qu'il faut rechercher, c'est un biseau court, pour ne pas blesser le système nerveux; une lumière assez large, pour éviter les phénomènes gênants dus à la capillarité.

Quelle que soit l'aiguille, le mode d'immobilisation auquel on ait donné sa préférence, les repères étant pris avec soin, on pousse l'aiguille avec prudence jusqu'à la résistance élastique que donne le contact avec la membrane atlanto-occipitale. Il faut alors redoubler de prudence, et forcer doucement cette membrane. Immédiatement, on se trouve dans les espaces sous-arachnoïdiens. La traversée de cette membrane est souvent marquée par une petite secousse musculaire, que les auteurs belges appellent « diacritique de la perforation ».

Dès lors, le liquide s'écoule en gouttes plus ou moins serrées. Il est facile de le recueillir dans un tube stérile pour l'examiner. De toute façon, il est sage de laisser s'échapper quelques gouttes de liquide avant de pratiquer une injection, qu'elle soit ou non infectante.

Jamais nous n'avons mesuré la pression de ce liquide céphalo-rachidien. Les Japonais la disent égale à 60 m/m d'eau. Ce qui importe, c'est de savoir que ce liquide, chez un sujet normal, est clair, limpide. Son taux d'albumine et d'éléments cellulaires est voisin de celui d'un liquide retiré par ponction lombaire chez un sujet humain.

La quantité de liquide que l'on peut retirer est au maximum de 1 cm³ chez les lapins d'une certaine taille déjà. Bien souvent, elle est nettement moins

dre, c'est dire la difficulté des examens. Si l'on se propose de pousser une injection dans le canal rachidien, il ne faudra jamais dépasser, en moyenne, $1/2$ cm³ de liquide, et il sera préférable de faire des injections de $1/4$ de cm³, si possible.

LE CHIEN

Nous n'insisterons pas, sur la technique de la ponction rachidienne chez le chien; elle est connue de longue date. Armand-Delille en a fait des descriptions complètes dans son mémoire de 1903. Pour notre part, nous n'avons jamais fait de ponction lombaire, et avons toujours donné notre préférence à la ponction sous-occipitale, qui peut se pratiquer sans mise à jour de la membrane atloïdo-occipitale. Il a, pratiquement, toujours été nécessaire d'anesthésier l'animal (chloralose ou évipansodique). Le liquide céphalo-rachidien a été souvent étudié, et complètement, par Mestrezat, en particulier; il est bien inutile de revenir sur sa composition.

LE COBAYE

La technique devient un peu différente quand il s'agit de faire une injection sous-arachnoïdienne à un cobaye. L'animal est maintenu immobile sur une table, fixé avec soin, en decubitus ventral, par les quatre pattes; il faut aussi avoir soin d'immobiliser la tête, ou en prenant les mâchoires dans un appareil spécial, ou en passant un lien au-dessus de la région cervicale haute. Dans tous les cas, il a été nécessaire de faire une anesthésie, soit par injection sous-cutanée, soit par inhalation d'éther. Bien immobilisé, l'animal est rasé au niveau de la région corticale, un peu en avant d'une ligne qui unit les deux oreilles. A ce niveau, on fait une incision transversale, avec un rasoir ou un bistouri, et on se trouve,

presque de suite, sur le plan osseux. Il est à ce niveau assez fragile, il n'est pas recouvert de muscles, mais seulement d'une mince aponévrose, que l'on écarte à la rugine. Un peu à droite (ou un peu à gauche) de la ligne médiane, on fait une petite trépanation. Elle est facile à faire avec une vrille et une pince coupante de dimensions réduites. Les esquilles osseuses enlevées, on est en présence d'une petite fenêtre au-dessous de laquelle on voit fort bien la dure-mère. Le temps le plus délicat reste encore à faire, c'est celui de l'injection infectante. Une très fine aiguille, à biseau très acéré et assez court, du type de l'aiguille à intradermo-réaction est alors introduite sous le plan superficiel, en évitant de léser les vaisseaux très fins que l'on voit, et aussi les centres nerveux qui sont très proches. Cette aiguille, qui doit être toute montée sur la seringue, permet de pousser l'injection en bonne place. Il va sans dire que cette dernière opération devra être faite très lentement, avec prudence. Et il faudra se contenter d'une quantité minimum de solution à injecter ($1/10^{\circ}$ de cm^3 au maximum).

L'injection pratiquée, on rapproche les plans profonds aponévrotiques et les lèvres de la plaie tégumentaire, qui sont unis par une ou deux agrafes ou points de suture.

Cette intervention sur le cobaye présente beaucoup moins d'intérêt, dans l'étude de la méningite tuberculeuse expérimentale, que celle faite chez le lapin. Il n'est pas possible, en effet, de prélever du liquide céphalo-rachidien au cobaye et d'en faire l'étude, comme cela est facile chez le lapin.

3° Souches utilisées

Toutes les souches qui nous ont servi pour les inoculations, sont des souches éprouvées, dont les

La cytologie du liquide céphalo-rachidien du lapin au cours de l'infection méningée.

Les réactions cytologiques du début de l'infection méningée sont ordinairement assez importantes, et ceci rapidement. Lorsque le prélèvement est fait 24 heures environ après la première injection, le chiffre des leucocytes est élevé et dépasse le plus habituellement 200, et souvent bien davantage. Certes ce n'est pas là une constante, mais cette grosse réaction est fréquente. Elle est du reste de courte durée et il est de règle de la voir baisser au bout de quelques jours. —

Il est notable que les auteurs américains qui ont mesuré le nombre des éléments n'aient observé que des chiffres bien supérieurs à ceux que nous venons de dire. Faut-il penser à une technique différente avec injection d'une plus grande quantité de liquide, faut-il accuser une différente virulence des germes ? Ce qui importe le plus, c'est le parallélisme qui existe entre le nombre des éléments au cours de l'évolution de la méningite.

A cette poussée leucocytaire, fait suite une baisse variable dans son importance et dans sa durée avec la gravité de la maladie. Puis à nouveau le chiffre des éléments blancs s'élève et atteint un degré souvent considérable.

La mort survient au moment du maximum des réactions, et bien souvent à ce stade la ponction reste blanche ou ne laisse écouler qu'avec difficulté, une ou deux gouttes d'un liquide épais, rosé, qui se coagule presque aussitôt dans le tube, rendant l'examen impossible. La qualité de ce liquide explique le fréquent insuccès des ponctions à cette période. —

Mais certaines de ces méningites, nous le savons, sont curables. La courbe leucoytaire qui a atteint une hauteur souvent importante, baisse alors plus ou moins rapidement pour revenir à un chiffre voisin de la normale.

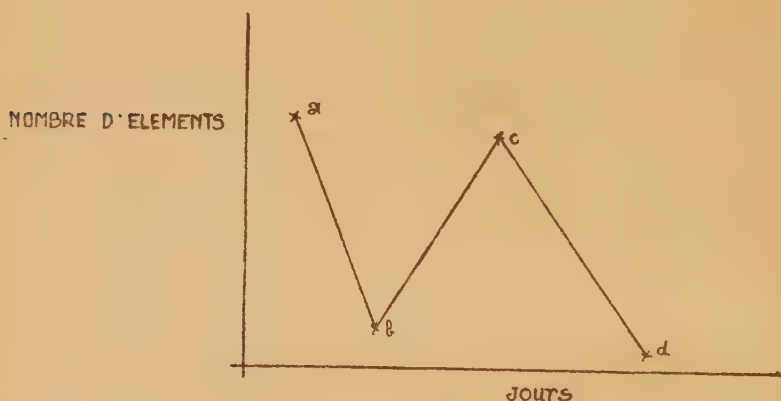
Il semble que l'on puisse tracer alors les courbes suivantes, différentes suivant la qualité de la maladie, et qui paraissent superposées aux manifestations cliniques.

Ces courbes sont assurément très schématiques. Elles représentent, successivement, l'évolution du nombre des éléments au cours :

1° d'une méningite tuberculeuse expérimentale curable;

2° d'une méningite tuberculeuse expérimentale lentement mortelle;

3° d'une méningite tuberculeuse expérimentale rapidement mortelle.



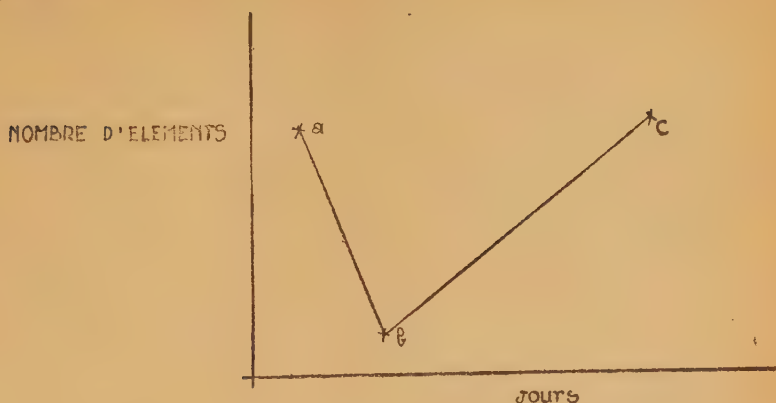
COURBE I .

Dès les premiers jours, la réaction leucocytaire est intense, mais vite elle baisse. Elle redevient considérable. Puis à nouveau, plus ou moins rapidement, regagne le chiffre normal.

La première partie de la courbe (de a à b) représente la phase de réaction initiale. Cette réaction est rapidement décroissante. Cette période correspond aussi à la période d'incubation de la méningite.

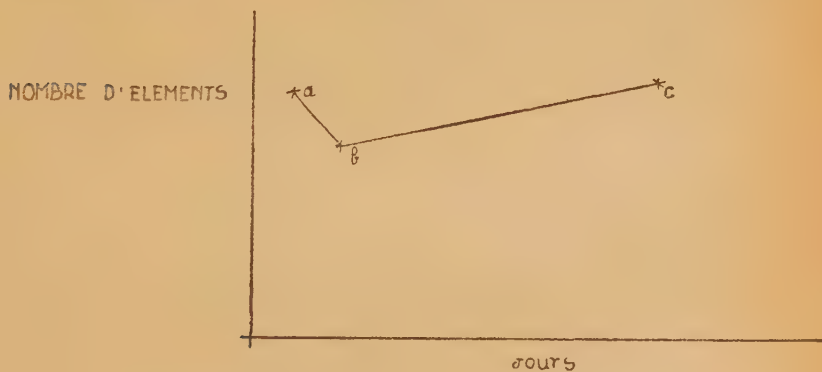
La deuxième partie (de b à c) traduit le développement de la méningite.

La dernière (de c à d) répond à la période de guérison.



COURBE II

Même phénomène initial (de a à b) que dans le tableau précédent. Mais la courbe qui s'est relevée ne baissera plus et ne fera que croître jusqu'à la mort.



COURBE III

Là encore le phénomène initial est net, mais il est de courte durée. La courbe de réaction initiale n'a que peu fléchi. Vite elle remonte et d'une façon continue, jusqu'au moment où la mort survient.

Les réactions quantitatives de la méningite expérimentale sont très voisines de celles obtenues dans la méningite tuberculeuse humaine, si l'on veut bien éliminer la réaction immédiate des premiers jours, qui est un peu particulière, et sur laquelle nous aurons à revenir.

Chez l'homme, en effet, le nombre des éléments est progressivement croissant, et à ce sujet, Bor, Tassovatz dans son travail sur l'évolution cytologique du liquide céphalo-rachidien au cours de la méningite tuberculeuse, distingue trois périodes : « Au début de la maladie, écrit-il, pendant les quatre premiers jours, le nombre des cellules est relativement élevé. Nous avons trouvé au minimum 40 à 50 éléments par millimètre cube. Du quatrième au dixième jour, le nombre des cellules oscille entre cent, deux cents, trois cents, rarement il se trouve entre 50 et 80 éléments. Du dixième jour, jusqu'à la fin de la maladie, le nombre élevé des cellules persiste avec des oscillations plus ou moins importantes entre cent et quatre cents éléments; ou bien le nombre augmente progressivement à quatre cents, cinq cents, six cents, au maximum 1.200 à 1.500 éléments. C'est alors que le liquide prend un aspect franchement louche qui peut être confondu avec le liquide d'une méningite aiguë septique ».

2° Étude qualitative (1)

Cette étude comporte d'abord la connaissance des éléments qui peuvent être retrouvés à l'examen de la lame. Puis la recherche de la prédominance de telles ou telles cellules suivant le stade évolutif de la maladie.

(1) Le Professeur Jolly, du Collège de France, a bien voulu examiner quelques-unes de nos lames, et nous conseiller; qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance.

Les éléments cellulaires.

Ils sont évidemment très divers; mais les lymphocytes restent de loin les plus fréquemment rencontrés. Ces éléments sont bien connus et ne présentent pas de caractères particuliers qui méritent une description. Dans quelques cas cependant on a retrouvé leur noyau un peu déformé, donnant grossièrement un aspect de marguerite. Mais ce furent là des faits peu fréquents.

Parmi les autres éléments mononucléés, il faut isoler des cellules du type moyen mononucléaire de la classification ordinaire; d'autres répondaient à ce que l'on décrit comme monocyte. Mais il y avait aussi des éléments de nombre variable, rarement important qu'il est bien difficile de classer. L'impression première est qu'il s'agit de cellules endothéliales (et nous en verrons des exemples à l'anatomie pathologique), mais on est surpris par le volume du noyau qui est très important, beaucoup plus que l'on ne s'attendait à le trouver pour la dimension du protoplasma cellulaire. Cet élément apparaît en outre bordé par une mince zone très fortement colorée en bleu. De telle sorte qu'il est difficile de faire entrer ces éléments dans un cadre précis; ils évoquent un peu l'idée de lymphoblastes. Est-ce là le témoin d'une réaction endothéloïde; est-ce le témoin d'une réaction locale, ou ne s'agit-il pas d'éléments du sang passés par diapédèse dans le canal rachidien. Nous avons classé tous ces éléments sous le nom de mononucléaires. C'est sous cette dénomination que nous les retrouverons. Il faut en rapprocher d'autres éléments encore plus difficiles à ranger dans une catégorie déterminée. Il s'agissait d'éléments assez volumineux, à contours plus ou moins nets, souvent déchiquetés, comme s'il y avait eu un éclatement. Le protoplasma était à peine coloré, très pâle, mal homogène, il se différenciait à peine du noyau. Ce dernier, lui aussi, était mal coloré, moins pâle que le proto-

plasma cependant. Le réseau chromatinien y était très dilacéré. Dans bien des cas, ce noyau avait, lui aussi, subi de profondes modifications et n'était que difficilement reconnaissable. Parfois ces éléments étaient méconnaissables. Leur nombre était variable, souvent assez important. Il va sans dire qu'il nous a été bien difficile de les classer, cependant nous avons tenu à les signaler. Que représentent-ils ? Sont-ce ces cellules en voie de lyse et qui ont perdu tout caractère particulier. S'agit-il de débris méningés ? Il ne nous est pas possible de nous prononcer. Il ne semble du reste pas que de telles réactions soient propres au liquide céphalo-rachidien, puisque, au niveau du péritoine du cobaye, R. Laporte et A. Gaiginsky ont pu noter des éléments qu'ils se sont refusés à classer à cause de « leur inconstance et leurs variations d'un animal à l'autre ».

A côté des éléments mononucléés, très largement dominés par les lymphocytes, les polynucléaires sont moins nombreux. Il s'agit parfois du banal polynucléaire neutrophile ou et avec une certaine fréquence de polynucléaires amphophiles. (On sait en effet que chez le lapin le protoplasma des polynucléaires se colore assez vivement, contrairement à ce qui se passe chez l'homme ; on sait aussi l'affinité des granulations du protoplasma de ces éléments pour les colorants acides) ; les polynucléaires éosinophiles sont moins nombreux. Nous classerons dans le même cadre ces deux ordres de cellules qui sont, du reste, très voisines. Dans un certain nombre de cas, la détermination même de ces éléments est rendue difficile par leur rétraction, l'agglomérat plus ou moins franc de leurs noyaux. Il faut faire varier la mise au point pour en faire le diagnostic précis.

En pratique nous aurons surtout en vue les lymphocytes, les mononucléaires, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ou amphophiles, négligeant, à cause de leur grande variabilité, ces éléments mononucléés mal définis que nous avons signalés.

Le mode de réaction.

Dans la méningite tuberculeuse expérimentale de primo-infection, méningite sévère et le plus souvent mortelle, la réaction cytologique se fait le plus souvent de la façon suivante :

a) *La formule habituelle* : Le premier jour qui suit l'injection, la réaction est, schématiquement bien entendu, à prédominance polynucléaire amphophile et éosinophile. Le taux de lymphocytes est élevé, mais nettement moins que celui des polynucléaires. Ce stade est, du reste, très éphémère. Et déjà le lendemain on note une inversion de cette formule. Le taux des lymphocytes a dépassé celui des polynucléaires amphi ou éosinophiles bien que celui-ci reste encore élevé.

Dans les jours suivants, la réaction à polynucléaires a disparu. Mais le nombre des lymphocytes est considérable, oscillant entre 80 et 100 % ; le reste étant représenté par des polynucléaires banaux ou des mononucléaires. Ce schéma peut être pris en défaut, assurément, et il n'existe pas une courbe valable pour chaque cas, mais il représente cependant le type le plus habituellement réalisé.

La lymphocytose reste intense jusqu'à la mort de l'animal, et ne varie qu'à peine en faveur des mononucléaires le plus souvent, des polynucléaires banaux parfois.

Dans quelques observations il n'existe aucun rapport entre ces chiffres et ceux que l'on note. C'est ainsi que nous avons vu, dans certains cas, une très considérable prédominance des mononucléaires sur les lymphocytes, et ceci, dès le premier jour. Nous ne savons comment interpréter ces faits. Nous tenons cependant à les noter. Et ils sont d'autant plus curieux qu'ils sont survenus avec des germes divers, bovins et humains, à dose variable, et que le pronostic de ces méningites a été lui aussi, variable, puisque certains animaux sont morts dans les délais et avec

les paralysies habituelles, et que pour d'autres, au contraire, la survie a été très longue sans manifestations motrices.

Nous avons enregistré sur des courbes, ces résultats, en portant en abscisse les jours, et en ordonné le nombre des éléments. Pour obtenir les chiffres de chaque élément, à chaque jour, nous avons fait la moyenne du nombre de chaque espèce de cellule sur les pourcentages.

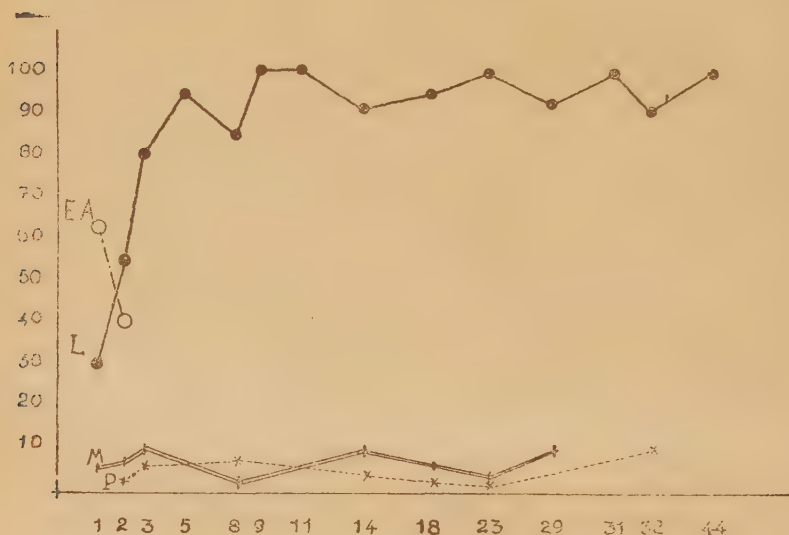


TABLEAU N° 5

Sur le tableau n° 5, les éléments sont représentés de la façon suivante :

E. A. : polynucléaires éosinophiles et amphophiles ;

L : lymphocytes. M : mononucléaires. P : polynucléaires neutrophiles.

Cette courbe est le schéma le plus habituel de ce que l'on rencontre au cours de la méningite tuberculeuse expérimentale de primo-infection. On voit nettement la prédominance éosinophilo-amphophilique du premier jour qui diminue vite pour disparaître

complètement. Par contre la ligne représentative des lymphocytes s'élève vite, croise celle des éosinophiles-amphophiles, et va se maintenir, à partir du troisième jour, entre 80 et 100 éléments. Les mononucléaires et les polynucléaires neutrophiles sont beaucoup moins nombreux.

b) *La formule dans quelques cas.*

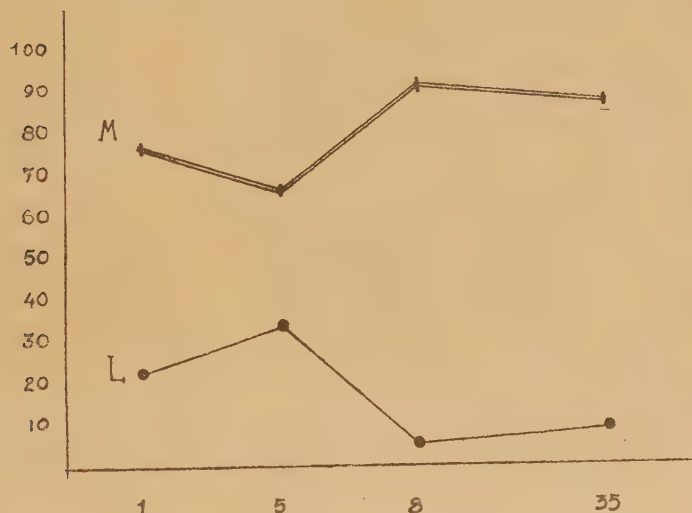


TABLEAU N° 6

Sur le second tableau (tableau n° 6) deux courbes s'opposent : celle des mononucléaires prédominante pendant presque toute la durée de la maladie, et celle des lymphocytes. Les autres éléments sont très peu nombreux, et n'ont pas été notés. La notation est la même que pour la courbe précédente. Les animaux qui ont donné lieu à cette courbe sont beaucoup moins nombreux. Aussi il n'a pas été possible de suivre d'une façon très régulière le taux des éléments puisqu'il est nécessaire de laisser reposer l'animal pendant quelque temps avant de faire une nouvelle rachicentèse.

Ces résultats sont différents de ceux obtenus par l'infection tuberculeuse d'autres séreuses, péritonéales en particulier. En effet, il ressort d'après les travaux de R. Laporte et A. Gaiginsky qui se sont particulièrement attachés à cette question, qu'il existe trois stades différents dans la réaction cytologique du péritoine à la primo-infection tuberculeuse. « Le premier stade, écrivent ces auteurs, n'excède pas 48 heures et consiste en un afflux intense de polynucléaires, déjà important après une heure, et atteignant son maximum après 48 heures. Le nombre de ces cellules diminue ensuite très vite, elles sont phagocytées par les macrophages. Le stade suivant est marqué par un accroissement rapide des monocytes macrophages qui remplacent les polynucléaires du début. En même temps le nombre des lymphocytes augmente lentement. Brusquement, vers le neuvième jour, la formule cytologique se renverse, les lymphocytes devenant prédominants, tandis que le nombre des monocytes tombe à quelques unités. C'est le dernier stade de l'infection, la formule cytologique a pris dès lors son type définitif, et la lymphocytose massive persiste en plateau jusqu'à la mort des animaux ».

Les courbes que nous avons données montrent aussi trois stades. Le premier, très court, de prédominance éosinophilo-amphophilique; le second de renversement de la formule; le troisième d'intense réaction lymphocytaire. A part ce dernier stade, les deux autres sont différents, surtout pour ce qui concerne les mononucléaires qui ne nous ont pas paru très nombreux, sauf dans les cas particuliers relatés par le tableau n° 6 et sur lesquels nous croyons devoir faire des réserves.

Quelle valeur faut-il accorder à la présence et au nombre de ces éléments ? Nous reviendrons sur la signification de l'éosino-amphophilie des premiers jours. La lymphocytose reste le fait dominant. Et par ce point la méningite expérimentale se rapproche de

la méningite humaine. Le taux de ces éléments y est vite élevé et se maintient avec de faibles rémissions, entre 80 et 90 %. Cette lymphocytose serait le témoin d'une inflammation qui, d'abord peu intense, s'accroît de plus en plus mais est entrecoupée de phases de discrète et éphémère regression; c'est une inflammation subaiguë.

Le taux des mononucléaires nous a paru assez faible. Là encore on se rapproche de la méningite humaine et il semble que l'on puisse écrire avec Bor-Tassovatz qu'il n'y a pas de rapport dans le taux des mononucléaires avec le stade plus ou moins avancé de la maladie, mais plus avec les poussées qui peuvent survenir à certains moments où leur taux diminue pour revenir au même stade quand la poussée disparaît.

Y a-t-il un caractère spécifique de la réaction cytologique du liquide céphalo-rachidien au cours de la méningite tuberculeuse expérimentale. Autrefois on considérait la grosse lymphocytose comme spécifique de la tuberculose. Puis on a cru devoir faire quelques réserves. Cette réaction est caractéristique, mais non spécifique. On l'a retrouvée dans d'autres conditions en dehors de cette méningite. Elle n'est que la traduction d'une inflammation microbienne, a-t-on dit, et ne veut en aucun cas dire tuberculose.

Sans aller jusqu'à affirmer que la « cytologie est difficile, complexe, désordonnée », il semble que l'on ne puisse pas adopter formellement cette conclusion de Bor-Tassovatz : « Pour résumer, on peut dire que l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien a donné des résultats variables. La lymphocytose a été trouvée dans la majorité des cas, mais la formule panachée et la polynucléose n'ont pas été exceptionnelles. Le nombre des cellules par millimètre cube oscille dans des limites assez larges. Tant de variabilités dans la cytologie du liquide céphalo-rachidien

ont été très défavorables pour le cyto-diagnostic. La valeur de celui-ci s'est trouvée considérablement diminuée, d'autant plus que le liquide clair avec lymphocytose prédominante a été constaté aussi dans d'autres méningites de nature non tuberculeuse. Il nous semble que la cytologie du liquide céphalo-rachidien tuberculeux, malgré les nombreuses études dont elle a été l'objet, garde encore bien des points obscurs ». Néanmoins il ne faut pas nier que, dans l'ensemble, la réaction à prédominance lymphocytaire est un argument de bonne valeur en faveur de la tuberculose.

ÉTUDE CRITIQUE DES RÉSULTATS FOURNIS PAR LA PONCTION RACHIDIENNE

La réaction méningée traumatique à la suite de la ponction rachidienne

Les résultats fournis par l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien, avant d'être consacrés définitivement, devaient être soumis à une critique serrée.

C'est qu'en effet, depuis longtemps déjà, surtout depuis les travaux de Sicard, du début du siècle, les réactions des méninges à une injection quelconque, sérique en particulier, sont connues. Il était légitime de chercher à apprécier la valeur des réactions que nous avons obtenues. Les recherches, et plus spécialement celles de MM. Cestan et Péres devaient nous amener à différencier deux facteurs dans le déterminisme des réactions.

Nous avons transporté, dans le domaine de l'expérimentation animale ce que ces derniers auteurs avaient remarqué dans le domaine de la clinique humaine. C'était, nous semblait-il, le moyen le plus sûr de juger sainement de la valeur de nos examens.

Plus haut nous avons étudié la quantité d'éléments contenus dans le liquide céphalo-rachidien du lapin. Il n'est pas nécessaire d'y revenir.

Les ponctions rachidiennes répétées modifient-elles la cytologie du liquide céphalo-rachidien ?

Rarement nous dûmes nous contenter d'une seule ponction. La nécessité de suivre les modifications du liquide céphalo-rachidien devait faire rechercher si le simple fait de traumatiser les méninges, par les piqûres, ou par les soustractions de liquide, ne pouvait, à lui seul, déterminer une réaction plus ou moins importante.

Les examens dans ce but ont été assez nombreux et chaque fois le liquide nous a paru sensiblement normal, ou à peine modifié. C'est là un fait capital qu'il était bon de connaître avant toute autre donnée expérimentale. Nous nous rapprochions par nos résultats des conclusions de MM. Cestan et Péres qui disent avoir « acquis la certitude que la simple soustraction classique de liquide céphalo-rachidien, par ponction lombaire ne détermine qu'une réaction très minime, négligeable même ».

Rôle de l'injection rachidienne après soustraction du liquide céphalo-rachidien

Mais nous devons faire bien davantage et non plus nous contenter d'une simple soustraction de liquide, mais bien d'une injection d'un nouveau produit étranger pour les méninges qui avaient à le recevoir. Les réactions produites par ces injections étrangères sont connues et ont été décrites, surtout au cours des injections thérapeutiques.

Nous ne pouvions nous empêcher d'être frappés par l'intense réaction cytologique des premiers jours qui a été notée presque dans chaque cas quel qu'ait été le germe pathogène.

La méningite par auto-réinjection du liquide céphalo-rachidien

A vrai dire, il n'y a là aucune matière à surprise, puisque le seul fait de réinjecter à un individu son propre liquide céphalo-rachidien suffit à déterminer une réaction cytologique très importante.

Sur le lapin, nous avons procédé de la façon suivante. L'animal est mis en position optima pour la ponction. Celle-ci est faite dans les conditions habituelles, et dès que l'on a acquis la certitude d'être dans les espaces sous-arachnoïdiens, une seringue est adaptée à l'aiguille. Il s'agit d'une seringue ordinaire, en verre, graduée en $1/10^e$ de centimètre cube. Le liquide qui s'écoule refoule doucement le piston. Il est souvent nécessaire de faire une aspiration qui doit être très lente, et très prudente. On peut ainsi retirer un maximum de $1/4$ de centimètre cube qui est aussitôt refoulé, avec les mêmes précautions, dans la cavité spinale. La seringue n'a pas quitté l'aiguille, pour cette opération; il n'y a pas, pratiquement, de contact avec l'air ambiant. Aiguille et seringue sont alors retirées d'un seul coup.

a) *La réaction cytologique quantitative.*

Dès lors, il faut suivre l'animal avec soin, et surveiller surtout ses réactions méningées par la mesure du nombre des éléments qui vont apparaître. Il ne nous a pas été possible de mesurer l'albuminorachie qui se modifierait parallèlement au nombre des éléments (Cestan et Péres).

OBSERVATION N° 69.

Ponction sous-occipitale, puis aspiration et refoulement d'un quart de centimètre cube environ d'un liquide qui est clair, limpide, eau de roche.

L'animal est remis en bon état dans sa cage.

Sept heures plus tard, on fait une nouvelle ponction et on note à l'examen du liquide 18 éléments nucléés à la cellule. La réaction est donc minime.

Une nouvelle ponction est faite 24 heures après la première. La modification est alors très importante. En effet, il existe 310 éléments blancs par millimètre cube.

L'animal ne paraît pas changé du point de vue général : sa température ne s'est pas élevée, il ne présente aucune paralysie.

OBSERVATION N° 67.

On procède comme dans le cas précédent, c'est-à-dire que l'on aspire et que l'on refoule dans les cavités sous-arachnoïdiennes, un quart de centimètre cube du liquide céphalo-rachidien de l'animal même.

Il est remis au clapier en parfait état.

Vingt-quatre heures plus tard, le liquide, retiré par la ponction sous-occipitale, est un peu louche et, surtout, contient 540 éléments nucléés par millimètre cube.

Trois jours après cette ponction, une nouvelle recherche est faite, il n'existe plus que 46 éléments blancs par millimètre cube.

Ces observations sont particulièrement démonstratives. Si l'on veut bien se reporter plus haut et noter les chiffres des réactions des premiers jours au cours des infections méningées, il est normal, semble-t-il, d'établir un parallélisme entre ces résultats.

MM. Cestan et Peres dans leur travail ont noté, eux aussi, que la réaction débute assez tôt. Sept heures dans certains cas, disent-ils. Puis elle va en augmentant, pour atteindre son maximum vers le 6^e, 7^e jour, quelquefois beaucoup plus tôt. Ces réactions du 6^e, 7^e jour nous ont paru assez tardives, et le plus souvent la 24^e ou 48^e heure nous a semblé être le stade maximum de la réaction. Mais il faut bien noter que le terrain d'expérimentation fut bien différent, dans les recherches de Cestan et Péres, et dans les nôtres.

Ce qui importe c'est que, quelle qu'ait été la pré-

effets nocifs sont connus, et ont été bien étudiées particulièrement pour ce qui concerne l'infection générale de l'organisme. Toutes, elles nous furent fournies par le Laboratoire de recherches de la tuberculose de l'Institut Pasteur de Paris. Toutes ont fait leur preuve de virulence entre les mains de MM. Boquet, Coulaud ou Laporte, qui ont bien voulu nous les confier.

Nous verrons les différentes souches que nous avons utilisées, et les principaux caractères qui peuvent les individualiser, nous réservant de voir plus loin les effets pathogènes de leur inoculation intra-méningée.

SOUCHES BOVINES

Les souches bovines, qui sont parmi les plus nocives pour le lapin, ont été employées avec une relative fréquence comparativement aux autres espèces de bacilles tuberculeux.

1. *Souche Vallée*

Elle est très ancienne, elle fut isolée il y a longtemps, et est demeurée jusqu'à ces derniers temps une des plus utilisées à l'Institut Pasteur. Il est remarquable qu'elle ait perdu, depuis quelques années, son pouvoir pathogène, pour le lapin, en inoculation intra-veineuse ou sous-cutanée par exemple; alors que ces germes restent hautement pathogènes pour le cobaye. Cependant, cette souche retrouve toute sa virulence quand elle est inoculée dans les méninges. A propos de cette souche, Boquet et Broca écrivent : « La souche Vallée actuelle, dont les propriétés pathogènes pour le lapin sont affaiblies au point qu'une inoculation intra-veineuse à la dose de 1/1.000^e de milligr. ne provoque que des lésions viscérales peu importantes, conserve la haute virulence

du type lorsqu'elle est introduite dans la cavité méningée. »

2. *Les autres souches*

Nous les avons beaucoup moins utilisées, il s'agissait de :

Souche B1 : isolée en 1931 d'un ganglion mésentérique du bœuf.

Souches B 23, G 12, Veau : typiquement bovines sans caractère bien particulier.

Souche lapin H : conservée à l'Institut Pasteur depuis le mois de juillet 1933. Elle fut isolée du liquide articulaire d'un lapin de ferme.

B. C. G.

Il faut rapprocher de ces souches bovines, les souches de bacilles bilies de Calmette et Guérin, dont nous eûmes plusieurs fois à faire l'emploi. Ordinairement, il s'agissait de souches conservées et entretenues sur pomme de terre. Une seule fois, nous avons utilisé le contenu d'ampoules délivrées pour la prémunition contre la tuberculose.

SOUCHES HUMAINES

Les bacilles humains furent beaucoup moins employés. En effet, ils sont beaucoup moins pathogènes pour le lapin, qui fut toujours, pour nos recherches, l'animal de prédilection.

1. *Souche A Y.* — Cette souche a été isolée il y a plus de vingt-six ans, par M. Kuss, d'un pus de pyopneumothorax humain. L'isolement a été direct sur pomme de terre. Ce qui est remarquable, c'est que le malade chez lequel fut trouvé ce bacille, vivait en

pleine campagne, et qu'il y fit une tuberculose grave. Cette particularité a pu amener Kuss à se demander s'il ne s'agissait pas d'un bacille bovin. En fait, il s'agit bien d'un bacille humain, ainsi que M. Coulaud a pu s'en assurer.

2. *Souche M 6.* — Cette souche a été isolée par MM. Boquet et Laporte, du liquide céphalo-rachidien, d'une méningite tuberculeuse humaine. Elle est peu virulente pour le lapin. Dans une recherche expérimentale chez cet animal, ils n'ont trouvé, au soixante-dixième jour, que quelques granulations pleurales. Par contre, ce germe est franchement pathogène pour le cobaye.

3. *Souche M. 10.* — Elle fut aussi isolée d'une méningite humaine, et s'est, elle encore, révélée peu nocive pour le lapin, mais franchement virulente pour le cobaye.

Toutes les cultures que nous avons utilisées étaient âgées en moyenne de un mois. Elles étaient faites sur pomme de terre au bouillon glycérimé. « Ces germes étaient dissociés au moyen de billes de verre, comme le conseillent Boquet et Broca, mis en suspension homogène dans une quantité donnée d'eau physiologique, et injectés sous le volume de $1/2$ à $1/4$ de cm^3 au lapin. »

Nous aurons aussi l'occasion de rencontrer d'autres souches utilisées dans des observations que nous citerons. Voici les deux plus importantes parmi les souches bovines :

a) *Souche V D.* — Elle a été isolée par Van Deinse. Inoculée par voie veineuse ($1/1.000^{\circ}$ de milligr.), elle détermine une tuberculose pulmonaire chez le lapin, avec des lésions rénales, et la mort survient vers la septième, neuvième semaine.

b) *Souche S C.* — Ce bacille bovin a été isolé par Saenz et Costil, de l'organisme d'un enfant mort de méningite tuberculeuse.

CHAPITRE II

MANIFESTATIONS CLINIQUES

1° L'infection méningée chez le lapin

Les animaux qui ont servi aux expériences et qui furent habituellement des lapins sensiblement de même poids et de même âge, ont présenté des manifestations morbides, souvent un peu variables. Dans quelques cas même, l'atypie des symptômes fut considérable. Mais, d'une façon générale, les grandes étapes de l'évolution de la maladie furent les mêmes, dans la majorité des lots.

A. — L'INFECTION PAR LES BACILLES BOVINS

Nous aurons d'abord en vue l'étude clinique d'une méningite mortelle, réalisée par l'inoculation du bacille bovin à des lapins; cas le plus habituel, et qui répond à la majorité de nos observations.

Si la date d'apparition des manifestations pathologiques est un peu variable, suivant le germe plus ou moins virulent, et aussi suivant la dose injectée, dans l'ensemble, il existe cependant de grandes manifestations qui sont toujours identiques et, à ce titre, méritent une description.

Dans les premiers moments qui suivent l'injection sous-occipitale, l'animal reste immobile, en proie à

une tachypnée assez intense. Mais ce stade dyspnéique, qui peut cependant manquer, est de courte durée. Bientôt, l'animal revient à son état antérieur, et donne l'impression d'un sujet parfaitement sain.

Dès lors, il faut suivre avec soin, quotidiennement, les modifications qui vont survenir, et qui sont essentiellement motrices.

Dans quelques cas, déjà, vers le dixième, douzième jour, on peut noter que l'animal mange un peu moins. Mais cette constatation n'est pas toujours aisée, et bien souvent, on n'aura rien remarqué de semblable. Ce sont de petits troubles moteurs, de petites parésies des pattes postérieures, qui seront alors les premiers symptômes de la maladie.

Ils sont difficiles à mettre en évidence à leur tout début. En projetant l'animal sur le côté, on remarque qu'il a de la difficulté à se relever. Il bat le sol deux fois, trois fois, avec ses pattes postérieures, avant de pouvoir se relever. Ce trouble prédomine souvent, au début du moins, d'un côté. Mais ce stade est assez éphémère, et vite, la paraparésie se manifeste.

A partir de cette date, des troubles plus notables vont apparaître rapidement, en quelques jours, trois ou quatre en moyenne.

Et il s'agit alors d'une paraplégie franche, avec impotence motrice de plus en plus considérable. L'animal, hors de sa cage, ne peut fuir. Il ébauche parfois quelques petits mouvements avec ses pattes postérieures, mais le plus habituellement, elles refusent leur service; et c'est avec ses pattes antérieures qu'il cherche à se dérober. Sur sa litière, le lapin demeure quasi immobile, il ne peut quitter la place qu'il s'y est fait. Et ceci n'est pas sans déterminer des inconvénients parfois graves. Il souille cette litière, il y infecte son train postérieur, qui devient souvent alors le siège d'une plaie, vite étendue et rapidement infectée.

Bien souvent aussi, de l'incontinence des fécès, avec de la diarrhée, se manifeste, qui contribue lar-

gement à aggraver le tableau, et à laquelle une incontenance d'urine peut faire cortège.

L'amaigrissement, qui était minime au stade de paraparésie, croit avec une grande rapidité. L'animal mange peu. Il se cachectise, devient dyspnéique. Ses poils sont hérissés et humides. Un certain degré d'hypersensibilité s'installe. Et la mort survient bientôt, en moyenne de 1 à 6 jours après l'apparition de la paraplégie franche. Elle est précoce, s'il existe de la diarrhée; elle est un peu retardée si celle-ci n'apparaît pas, et surtout si l'on prend soin de changer souvent la litière, et par ce moyen, d'éviter l'infection locale.

Mais, ordinairement, tous nos animaux en expérience, qui avaient reçu des germes virulents, sont morts avant une semaine, depuis l'apparition de la paralysie.

Nous n'avons que rarement pu noter la paralysie des pattes antérieures, que les auteurs américains semblent avoir observée avec une relative fréquence à la phase ultime de la maladie.

MM. Boquet et Broca, dans leur travail récent sur la méningite tuberculeuse expérimentale, ont bien schématisé ce tableau clinique : « D'une manière générale, écrivent-ils, la méningite expérimentale du lapin et du cobaye évolue rapidement vers la mort, si longue qu'ait été la période d'incubation silencieuse. Elle débute tantôt par de la paraplégie d'emblée, tantôt par une paralysie légère du train postérieur, parfois localisée à un membre, le membre gauche le plus souvent. L'atteinte initiale du bipède antérieur est exceptionnelle. Ensuite, les sphincters se prennent, et la paralysie progresse; mais la sensibilité des membres atteints persiste jusque dans la dernière phase de la maladie. L'animal reste étendu, inerte ou agité de quelques soubresauts, la tête plus ou moins rétractée... En dehors des troubles moteurs, l'infection profonde des centres nerveux se manifeste par de l'hyperesthésie cutanée, un certain degré

de photophobie et, surtout, par une dénutrition intense, qui aboutit, en quelques jours, à une cachexie complète. Au début, dans les formes assez lentes, la physionomie de l'animal n'est pas altérée; mais, peu à peu, un état de torpeur s'installe, la respiration s'accélère et devient dyspnéique; les traits se crispent et se creusent. La mort survient au bout de deux à six jours, selon la virulence des germes et la dose inoculée. Dans quelques cas, cependant, la maladie peut durer plusieurs semaines. »

Quelques observations illustrent assez nettement ces faits :

OBSERVATION N° 29.

Ce lapin reçoit le 11 octobre 1934, par voie sous-occipitale 1/250° de milligramme de bacilles bovins (souche Veau).

Les jours suivants, tout semble bien aller; on ne note aucune modification remarquable dans l'état de l'animal.

Il faut attendre le 5 novembre pour noter une parésie du membre postérieur gauche. Ce premier trouble moteur est bientôt suivi d'autres modifications plus importantes; et, quatre jours plus tard, une paraplégie franche est installée, avec même discrète perturbation motrice des pattes antérieures.

La mort est dès lors très rapide et survient en trois jours.

OBSERVATION N° 43.

Cet animal reçoit le 12 mars 1935, par voie sous-occipitale, 1/1.000° de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée).

Il faut attendre 35 jours avant de noter le premier petit trouble moteur qui consiste en une paraparésie avec prédominance sur la patte postérieure gauche.

Le paraplégie est franche trois jours plus tard. Au 44° jour, l'animal est très mal. Une ponction sous-occipitale, faite dans le but d'examiner le liquide céphalo-rachidien, tue l'animal moribond.

OBSERVATION N° 51.

Infection d'un lapin par voie sous-occipitale, le 19 juillet 1935, avec 1/500° de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée).

Dix-neuf jours après, apparaissent les premiers troubles moteur, la paraplégie est franche le vingt-quatrième jour, et la mort survient le vingt-neuvième.

OBSERVATION N° 56.

Un lapin est infecté à la même date, par voie sous-occipitale, avec 1/200° de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée).

Il meurt 24 jours plus tard avec une paraplégie nette.

OBSERVATION N° 57.

Ce lapin est pareillement infecté, à la même date.

Il survit 26 jours, après avoir présenté de petits troubles moteurs le dix-septième jour (petite impotence des pattes postérieures) et une franche paraplégie trois jours plus tard.

OBSERVATION N° 64.

Ce lapin reçoit, le 26 mars 1936, par voie sous-occipitale, 1/500° de milligramme de bacilles bovins (souche G.12).

De petits troubles généraux commencent à se manifester le quinzième jour. Mais ce n'est qu'au dix-neuvième jour que l'on peut noter une paraplégie franche.

Et la mort survient le vingt-deuxième jour.

OBSERVATION N° 65.

Un lapin est infecté de la même façon, à la même date.

Le 15° jour, on note de petits troubles moteurs, mais là encore la paraplégie ne survient que quatre jours plus tard, et la mort, le surlendemain, le vingtième jour.

Ces quelques observations confirment bien ce que nous avons noté au sujet des troubles moteurs qui

restent, sans aucun doute, parmi les manifestations cliniques les plus importantes de la méningite tuberculeuse expérimentale du lapin.

Nous n'avons pas insisté sur les troubles généraux et fonctionnels qui accompagnent les troubles moteurs. Ils sont de second plan, mais existent cependant d'une façon constante à des taux variables. Le plus fréquent, le plus habituel, est la diarrhée, dont l'apparition est ordinairement assez tardive. Il faut aussi faire une part à la perte de l'appétit, qui est assez souvent notée, et précocement, dans bien des cas. L'amaigrissement, que nous avons déjà signalé, mérite une mention particulière. D'abord peu intense, il s'accroît rapidement avec l'apparition des troubles moteurs, pour devenir très considérable dans les derniers jours.

Le tableau suivant permet, d'un rapide coup d'œil, de noter, chez quelques animaux, les dates d'observation des principaux troubles moteurs et de la mort. Il est intéressant de noter, qu'à doses égales, les mêmes souches déterminent, dans ces quelques cas, des effets assez proches.

Numéros des observat.	Souches injectées	Doses	Nombre de jours entre l'infection et la date d'apparition.		
			Des petits troubles moteurs	De la paraplégie	De la mort
29	Veau	1/250*	25	29	32
43	Vallée	1/1.000*	35	38	44
51	Vallée	1/500*	19	24	29
56	Vallée	1/200*			24
57	Vallée	1/200*	17	19	26
64	G. 12	1/500*		19	22
65	G. 12	1/500*	15	19	20

TABLEAU I

MM. Boquet et Broca ont obtenu des résultats comparables dans leurs inoculations de bacilles bovins.

Lapin A. — Début de la parésie du train postérieur le 66^e jour. A partir du 70^e jour, la parésie augmente et se transforme en paraplégie totale. L'animal se cachectise progressivement. Il est sacrifié agonisant, le 90^e jour.

Lapin B. — Légère parésie du membre postérieur gauche le 45^e jour; aggravation progressive et paraplégie totale le 54^e jour. Les jours suivants, la paralysie s'étend, l'animal maigrit et meurt cachectique le 73^e jour.

Lapin C. — Début de la paraplégie le 60^e jour. Aggravation rapide. Paralysie totale et cachexie le 70^e jour. Sacrifié à l'agonie le 71^e jour.

Lapin D. — Début de la paraplégie le 62^e jour. Mort paralysé le 71^e jour.

Les dates sont plus reculées que celles que nous avons notées précédemment, mais les doses inoculées sont infiniment moindres : 1/500.000^e de milligr., alors que la plus faible dose de ces germes, que nous avons introduits dans le canal rachidien, est de 1/1.000^e.

La souche bovine inoculée fut, ici, toujours une bovine Vallée.

Numéro des observations	Nombre de jours entre l'infection et la date d'apparition		
	des petits troubles moteurs	de la paraplégie	de la mort
A	66	70	90
B	45	54	73
C		60	71
D		62	71

TABLEAU II

Dans d'autres observations, avec des souches différentes, bovines cependant, mais avec des taux plus élevés d'infection, ces auteurs ont obtenu les résultats suivants :

Numéros des observat.	Souches injectées	Doses	Nombre de jours entre l'infection et la date d'appar.	
			de la paralysie	de la mort
A	V. D.	1/1000°	19	25
B	V. D.	1/100°	19	23
C	V. D.	1/100°	15	17
D	V. D.	1 milligr.	9	11
X	S. C.	1/100°	18	23

TABLEAU III

Si l'on se rapporte encore aux travaux américains, à ceux de Villard B. Soper et Moriss Dworsky, en particulier, la durée de survie est exactement superposable aux chiffres que nous venons de donner, compte tenu, bien entendu, de la dose infectante et de la virulence du germe.

Les lapins que Mme Jousset a infectés et qu'elle a laissé évoluer spontanément, sont tous morts dans des délais assez réguliers. Pour 1/20° de milligr. de bacilles bovins, ils sont morts entre le 8° et le 18° jour. « Ces animaux étaient, pour la plupart, paraplégiques et présentaient un amaigrissement considérable. »

Ces tableaux sont intéressants à comparer et ils permettent de dire qu'il existe une constante relation dans les manifestations morbides dues aux bacilles bovins.

CAS PARTICULIERS

Ce schéma clinique compte, il va sans dire, des exceptions.

C'est ainsi que l'on enregistre parfois une modification tardive de l'état général avec perte de l'appétit, amaigrissement modéré d'abord, puis plus intense. Et la mort survient sans qu'à aucun moment ne se manifestent les troubles moteurs, tels que paraplégie, ou simple paraparésie, voire même simple monoparésie. Toutefois, une réaction méningée a existé, ainsi qu'en témoignent les examens répétés du liquide céphalo-rachidien. Dans ces cas, la mort est habituellement plus tardive, et ne survient, en moyenne, que 60 à 80 jours après l'inoculation infectante.

Ces observations sont le témoin de semblables faits :

OBSERVATION N° 28.

Un lapin est infecté, par voie sous-occipitale, le 11 octobre 1934. Il reçoit 1/250^e de milligramme de bacilles bovins (souche Veau).

Examiné les jours suivants, l'animal est parfaitement sain. Un examen du liquide spinal fait un mois après l'infection, révèle une nette réaction. Jamais cependant, à aucun moment, l'animal ne présente de troubles moteurs.

Il meurt le 2 janvier 1935, soit quatre-vingt-trois jours après l'inoculation.

OBSERVATION N° 42.

Ce lapin reçoit, par voie sous-occipitale, le 12 mars 1935, 1/1.000^e de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée).

On ne note aucun fait pathologique notable au cours des examens cliniques répétés. Une ponction rachidienne faite, elle aussi, un mois après l'infection de l'animal, permet de retirer un liquide nettement pathologique.

La mort est survenue le soixante-quatrième jour, le 15 mai.

Nous n'avons pu retrouver que de rares faits comparables dans les travaux qui traitent de cette

question. Néanmoins, ces cas sont indiscutables et méritaient d'être mentionnés. Ils sont d'autants plus curieux, que les souches employées donnèrent des résultats différents dans d'autres observations que nous avons vues. Quels sont les facteurs qui viennent déterminer ces réponses différentes ? Faut-il accuser une réaction particulière des centres nerveux ? Y a-t-il eu chez ces animaux une moindre sensibilité ?

Mais il est encore des cas où la mort survient, sans que rien ne permette de la prévoir, dans les premiers jours, et même parfois le lendemain de l'inoculation virulente.

OBSERVATION N° 35.

Un lapin reçoit, par la voie sous-occipitale, le 6 décembre 1934, 1/25° de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée).

L'animal est bien portant le lendemain et le surlendemain. Le 10 décembre, soit quatre jours après l'inoculation, il est trouvé mort.

OBSERVATION N° 52.

Ce lapin est infecté par la voie sous-occipitale, le 19 juillet 1935, avec 1/500° de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée).

Dans les jours suivants, on ne note rien d'anormal. Le lapin se comporte exactement comme ses voisins de cage qui ont été infectés à la même date.

Le 25 juillet, il est mort.

Il ne s'agit évidemment pas d'animaux ayant succombé à une autre affection en période d'incubation, au moment de la mise en expérience ; ni d'animaux traumatisés au cours de l'injection et laissés en mauvais état.

Vraisemblablement, ne faut-il pas accuser l'infection. Il faut chercher ailleurs la cause de la mort

que l'autopsie ne démontre pas. On peut alors se demander si le seul fait de l'injection n'est pas responsable, et si le « traumatisme méningé », qui suit les modifications de pression et l'introduction d'un liquide dans les espaces sous-arachnoïdiens, ne peut, à lui seul, être accusé de déterminer la mort.

Telles sont les plus habituelles manifestations cliniques, lors de l'infection méningée par le bacille bovin ordinaire. Toujours, elle est mortelle à plus ou moins brève échéance.

B. — L'INFECTION PAR LE BACILLE BILIE DE CALMETTE ET GUERIN

L'avenir d'un lapin infecté par le B. C. G. est souvent différent.

L'histoire clinique, dans la majorité des cas, est bien loin d'avoir la sévérité que nous venons de voir, lors de l'infection par les bacilles bovins. Il s'agit de cas où la dose de germes était importante comparativement à celle utilisée précédemment, mais sans atteindre cependant un taux trop élevé.

C'est ainsi que pour une dose de 5 milligr. de B. C. G., prélevé sur une culture de pommes de terre au bouillon glycérimé, on n'a pas observé de phénomènes méningés mortels. On enregistre ordinairement, au cours de la troisième semaine, de petits troubles, tels que perte de l'appétit, léger amaigrissement, torpeur. Mais ce sont des troubles passagers qui disparaissent vite, et bientôt l'animal en expérience a repris sa vitalité antérieure. Pour notre part, nous n'avons même pas observé « ces troubles moteurs, en général bénins et limités », dont il est fait mention dans le travail de MM. Boquet et Broca. Et cependant, toujours, dans ces cas, nous avons noté une réaction méningée biologique, importante et relativement durable.

OBSERVATION N° 18.

Le 7 mai 1934, ce lapin reçoit par voie sous-occipitale, 5 milligrammes de B. C. G.

Son état se maintient satisfaisant presque tout le temps. Plusieurs ponctions rachidiennes permettent, toutefois, de contrôler la réaction méningée.

Quatre-vingt-dix jours après l'infection, l'animal est encore bien portant.

OBSERVATION N° 20.

Un lapin est inoculé le même jour, avec la même dose, de la même souche.

Malgré un léger fléchissement de l'état général, de courte durée, dans les limites ordinaires, l'animal supporte admirablement son infection. Il a fait une réaction méningée, retrouvée par les examens du liquide céphalo-rachidien.

Le trois cent trente-sixième jour, il vit encore et apparaissait en parfaite santé.

Parmi nos observations, nous avons choisi ces deux, dont l'une, la dernière, est particulièrement démonstrative. Et il semble que l'on puisse pleinement souscrire à l'affirmation de Boquet et Broca : « En dessous d'un seuil qui correspond à 100 ou 150 millions de germes, l'inoculation sous-occipitale du B. C. G. ne provoque chez le lapin qu'une méningo-encéphalite bénigne et curable. »

Les observations qu'ils apportent dans leur monographie sont très démonstratives :

Un demi milligr. de B. C. G. : Aucun résultat chez 2 lapins.

Un milligr. de B. C. G. : Aucun résultat chez 12 lapins.

Trois milligr. de B. C. G. : Aucun résultat chez 2 lapins. Chez un autre, légère parésie du train pos-

térieur, au cours de la troisième semaine, puis guérison.

Mais dès que la dose s'élève, les résultats deviennent différents.

Six milligr. de B. C. G. : Aucun résultat chez un lapin; un autre se paralyse après quarante-huit heures, et meurt le quinzième jour.

De cette dernière observation, nous rapprocherons d'autres observations personnelles. Dans ces cas, la dose de B. C. G. inoculée fut de 2 milligr. 5. Il ne s'agissait plus de germes prélevés sur pomme de terre en bouillon glycérimé, mais de la solution préparée en ampoules, pour être livrée dans le commerce.

OBSERVATION N° 58.

Ce lapin est infecté par la voie sous-occipitale, le 13 janvier 1936.

On ne note aucune modification appréciable dans son état jusqu'au vingt et unième jour. A cette date, on remarque une discrète impotence et quelques troubles de l'état général. Il faut cependant attendre le trentième jour pour voir apparaître une franche paraplégie qui, accompagnée de gros troubles de l'état général, précède de peu la mort qui survient le trente-cinquième jour après l'injection infectante.

OBSERVATION N° 59.

Un lapin est inoculé à la même date et par la même voie que le précédent.

Son histoire clinique est identique à celle du lapin n° 58. Aux mêmes dates, il fait une petite parésie, puis une grosse paraplégie, soit les vingt et unième et trentième jours.

Il est sacrifié, moribond le 35^e jour, par l'injection d'air dans la veine marginale de l'oreille.

OBSERVATION N° 60.

Ce lapin est semblablement infecté.

Il a une histoire clinique plus courte. Dès le huitième jour, une paraparésie est notée qui s'accroît et devient manifeste le quatorzième jour, précédant de quatre jours la mort qui survient ainsi le dix-huitième jour.

A lire ces dernières observations, on paraît en droit de douter des affirmations de MM. Boquet et Broca. Mais nous insistons sur la différence de préparation de la solution injectée, et, par conséquent, vraisemblablement, sur la différence de nocivité de l'injection, dans l'un et l'autre cas. En effet, ces résultats paraissent contradictoires avec ce que nous avons dit plus haut, de la relative bénignité du B. C. G. La préparation contient une dose notable d'asparagine, qui est particulièrement irritante, et déterminerait, à elle seule, une importante réaction des méninges. Celles-ci se trouveraient alors « fragilisées » et plus sensibles aux bacilles de Calmette et Guérin.

Il nous a paru utile de rapporter ces faits.

CAS PARTICULIERS

Il nous semble sage aussi de relater ici l'observation d'un animal infecté par le B. C. G., et qui ne survécut que quelques jours.

OBSERVATION N° 19.

Cet animal reçoit le 7 mai 1934, par la voie sous-occipitale, 5 milligrammes de B. C. G. (d'une souche entretenue sur pomme de terre au bouillon glycérimé).

Le 8 mai et le 9 mai, l'animal semble en bon état; on ne remarque rien d'anormal dans son comportement. Le 10, il meurt.

Ceci confirme bien ce que nous disions dans l'étude des réactions cliniques des animaux infectés par le bacille bovin ordinaire : à savoir que l'infection même ne semble pas être responsable de cette mort précoce, et qu'il faut en chercher ailleurs la cause, que l'autopsie ne démontre pas. Ne faut-il pas encore rejeter la faute sur cette « réaction méningée traumatique ». Nous verrons, du reste, d'autre part, ce qu'il faut en penser.

C. — L'INFECTION PAR LES BACILLES HUMAINS

Quant à l'action du bacille humain introduit par voie rachidienne, elle mérite également que l'on s'y arrête un instant. Mais auparavant, rappelons que l'action pathogène de ce germe est infiniment moindre pour le lapin que les autres germes de type bovin ou aviaire, en particulier.

Cliniquement, les manifestations sont assez superposables à celles que nous connaissons. Mais il est important de noter qu'ici, comme pour l'infection par le B. C. G., il faut atteindre de fortes doses pour déterminer la paralysie et la mort.

OBSERVATION N° 61.

Ce lapin reçoit, par la voie sous-occipitale, le 13 janvier 1936, 1/500^e de milligramme de bacilles humains (souche M 6).

Dans les jours suivants, l'animal fait une forte réaction méningée, ainsi que le prouvent les examens du liquide céphalo-rachidien. Mais celle-ci s'atténue et disparaît.

L'animal paraît normal soixante-treize jours après cette infection.

OBSERVATION N° 62.

Cette observation peut se calquer exactement sur l'observation n° 61.

OBSERVATION N° 63.

Là encore, l'histoire clinique est tout à fait comparable aux deux cas précédents.

Ces animaux ont servi à une surinfection, aussi ne pouvons-nous pas accorder de valeur à leur survie au delà du 73^e jour. Il est vraisemblable qu'ils auraient largement survécu. Les observations suivantes sont assez démonstratives de cette hypothèse.

OBSERVATION N° 74.

Cet animal est infecté par la voie sous-occipitale, le 20 octobre 1934, avec 1/100^e de milligramme de bacilles humains (souche A Y).

A la réaction méningée des premiers jours, succède bientôt un liquide céphalo-rachidien normal avec état général satisfaisant. Le cent soixante-dixième jour après l'injection infectante, il est encore bien portant.

OBSERVATION N° 73.

Cet animal est infecté le même jour, avec la même souche, mais avec une dose nettement plus forte que le précédent : 1/10^e de milligramme.

On note chez lui, vers la quatrième semaine, une atteinte beaucoup plus importante de l'état général que pour le lapin n° 74. L'amaigrissement en particulier est notable. Mais ces symptômes, marchant de pair avec une réaction méningée, sont peu durables. Vite l'amélioration

se fait sentir. L'état général redevient excellent et le cent soixante-quatorzième jour après l'infection, l'animal est en bon état.

Aucune de ces doses n'a été suffisante pour entraîner la mort. Il faut les augmenter d'une façon importante pour la déterminer.

OBSERVATION N° 78.

Cet animal reçoit, le 6 février 1935, 1/2 milligramme de bacilles humains (souche A Y), par la voie sous-occipitale.

Son état général fléchit nettement vers le dix-septième jour; le vingtième, on note une petite impotence motrice des pattes postérieures, et le vingt-neuvième jour une franche paraplégie est réalisée. La mort ne survient que le quarante-deuxième jour.

OBSERVATION N° 79.

La même dose de cette souche est encore inoculée à cet autre animal.

Il présente un tableau clinique assez proche de celui de son congénère. Le dix-neuvième jour, une paraparésie se manifeste. Le vingt-deuxième jour, la paralysie est franche. La mort survient aussi le 42^e jour.

Si l'on augmente les doses, la mort est alors beaucoup plus rapide.

OBSERVATION N° 76.

Ce lapin reçoit, par la voie sous-occipitale, le 15 décembre 1934, 5 milligrammes de bacilles humains (souche A Y).

Vite, son état est grave. La paraplégie franche apparaît le onzième jour. Le lendemain, il existe une quadriplégie avec très grave atteinte de l'état général.

Et la mort survient le treizième jour.

OBSERVATION N° 77.

Ce lapin est également infecté avec 5 milligrammes de cette même souche.

Il meurt le dix-neuvième jour après l'infection.

Le schéma que constitue le tableau suivant permet bien de se rendre compte de la nécessité de grosses doses de bacilles humains pour déterminer, chez le lapin, des paralysies et la mort.

N° des observations	Souches injectées	Doses	Nombre de jours entre l'infection et la date d'apparition			Observations
			des pts trouble-moteur	de la paralégie	de la mort	
61	M 6	1/500°				Survie
62	M 6	1/500°				Survie
63	M 6	1/500°				Survie
74	A Y	1/100°				Survie
73	A Y	1/10°				Survie
78	A Y	1/2	20	29	42	
79	A Y	1/2	19	22	42	
76	A Y	5 milligr.		11	13	
77	A Y	5 milligr.			19	

TABLEAU IV

Ces faits sont, du reste, connus depuis plusieurs années. C. R. Austrian les avait bien mis en évidence lorsqu'il insistait, en 1916, dans le Bulletin Johns Hopkins Hospital, sur la différence de virulence pour les lapins, des bacilles de type bovin ou humain. Il ne dit pas les doses qu'il a utilisées, et nous ne savons pas non plus la différence de nocivité de ses souches, mais les chiffres de survie qu'il donne dans l'une et l'autre infection sont très éloquentes.

MM. Boquet et Broca se sont également intéressés à cette question, et ils ont infecté des lapins avec des souches de bacilles humains qui, à l'exception d'une seule, confirment ce que nous venons de dire. Ces auteurs ont même pensé qu'il y avait dans l'inoculation méningée, un moyen de différenciation entre les bacilles bovins et les bacilles humains. « Pour faire le diagnostic différentiel de ces deux types, écrivent-ils, l'inoculation intra-méningée, de petites doses, 1/100° ou 1/1.000° de milligr., par exemple, pourrait remplacer avantageusement l'inoculation intra-veineuse, dont les résultats, plus tardifs, sont loin d'être toujours d'une netteté parfaite. »

Nous avons montré les manifestations morbides que détermine, chez le lapin, l'inoculation sous-arachnoïdienne de bacilles tuberculeux dans leurs types les plus intéressants. Chemin faisant, nous avons montré qu'il existait, d'une façon quasi constante, une réaction méningée biologique, qui marchait souvent de pair avec les symptômes cliniques. C'est cette réaction que nous allons étudier.

Auparavant, voyons comment se comportent les chiens en face de l'infection méningée.

2° L'infection méningée chez le chien

Notre expérience a été bien moindre dans la tuberculose méningée du chien. Nous n'avons fait des essais que dans quelques cas, et sans vouloir accorder une valeur décisive à ces recherches, il peut être intéressant de les rappeler.

De telles expériences ne sont du reste pas récentes. Plusieurs auteurs y ont consacré des travaux et parmi ceux-ci, ceux d'Armand-Delille, méritent particulièrement d'être mentionnés. Il s'est adressé au

poison du bacille tuberculeux pour la détermination de ses méningites et a obtenu des résultats assez concluants quelle que soit la voie utilisée pour déterminer l'infection méningée.

EXPÉRIENCE N° 1.
(13 juin 1901.)

Chien adulte mâle, poids 10 kilogs, chloroformisé après injection préalable de morphine, reçoit après ponction lombaire et évacuation de V gouttes de liquide, un centimètre cube d'une émulsion dans l'eau salée physiologique stérile de 3 centigrammes d'éthéro-bacilline.

Aucun symptôme après l'opération. L'animal, bien portant jusqu'à la fin de juin, mais triste et hargneux, commence à présenter dans les derniers jours du mois un certain degré de faiblesse du train postérieur accompagné d'amyotropie, il paraît souffrir, reste constamment couché et refuse la nourriture.

2 juillet : paraplégie complète avec contracture en extension.

4 juillet : même état, rétention d'urine et mixtion par regorgement.

6 juillet : même état, atrophie considérable du train postérieur.

7 juillet : l'animal est sacrifié par piqûre du bulbe.

EXPÉRIENCE N° 4.
(28 octobre 1901.)

Petit chien, genre fox terrier, adulte mâle, poids 5 kilogs, chloroformisé après morphinisation préalable, reçoit en injection sous-arachnoïdienne, par ponction lombaire, après évacuation de XII gouttes de liquide céphalo-rachidien, 6 centigrammes de chloroformo-bacilline émulsionnés dans un centimètre cube d'eau salée physiologique.

Aucun symptôme après l'opération, normal les jours suivants.

5 novembre : apparition d'un degré très marqué de parésie du train postérieur.

10 novembre : Paraplégie spasmodique incomplète, l'animal peut encore marcher.

14 novembre : Atrophie extrêmement marquée de tout

le train postérieur, atrophie plus légère des membres antérieurs. Marche très difficile avec démarche spasmodique. Exagération des réflexes, sensibilité diminuée sous tous ses modes. Pas de troubles cardiaques. Pas de troubles oculo-pupillaires. Pas de troubles vésicaux.

18 novembre : Même état, atrophie considérable.

L'animal meurt le 20 novembre.

Ces expériences ont donné entre les mains d'Armand-Delille des résultats très probants, avec des troubles moteurs prédominants et très importants.

Cet auteur a aussi pu observer des cas de méningite à évolution discrète, retrouvée anatomiquement, mais sans manifestations cliniques.

EXPÉRIENCE N° 5.

(11 juillet 1901.)

Chien griffon noir, poids 9 kilogs, adulte mâle, chloroformisé après morphinisation préalable, reçoit en injection sous-arachnoïdienne par ponction lombaire, après évacuation de XX gouttes de liquide céphalo-rachidien, 3 centigrammes de chloroformo-bacilline émulsionnés dans un centimètre cube d'eau salée physiologique.

Normal après l'opération. Normal les jours suivants. Il ne se produit pas de paraplégie appréciable pendant les mois de juillet et d'août, l'animal paraissant tout à fait normal est sacrifié le 28 octobre par inhalation de chloroforme.

Il y a eu dans ce cas une méningite discrète, à évolution fibreuse bien caractérisée anatomiquement, mais n'ayant pas été assez intense pour produire des symptômes appréciables.

Les manifestations cliniques sont un peu différentes dans l'injection à la convexité d'un hémisphère et dans l'injection par la membrane occipitale.

EXPÉRIENCE N° 8.

(26 juin 1902.)

Chien adulte mâle, poids 6 kilogs, chloroformisé après injection de morphine préalable. On injecte à travers la

dure-mère, à la surface de l'hémisphère, 5 centigrammes de chloroformo-bacilline dans un demi-centimètre cube d'eau salée physiologique.

Normal après l'opération et les jours suivants.

4 juillet : L'animal présente plusieurs crises épileptiformes. Les crises débutent par le côté droit, l'animal tombe sur le côté droit au début de la crise.

5 juillet : Les crises se répètent à plusieurs reprises dans la journée. Ces crises se répètent avec les mêmes caractères les jours suivants.

9 juillet : Les crises ont cessé, l'animal ne présente aucune paralysie, il se tient sur ses pattes, marche sans difficulté et paraît tout à fait normal. Pupilles égales. Réaction normale. Sacrifié le 9 juillet.

EXPÉRIENCE N° 10.

(3 décembre 1902.)

Chien griffon jaune adulte mâle, 8 kilogs, chloroformisé après morphinisation préalable. La peau de la nuque est rasée et aseptisée. Incision sur la ligne médiane des téguments et des muscles; on découvre la membrane occipitale. On ponctionne la cavité à l'aide de l'aiguille de la seringue introduite obliquement; et pour s'assurer qu'on est bien dans la cavité, on laisse s'écouler XII à XV gouttes de liquide céphalo-rachidien. Par l'aiguille laissée en place, on injecte 5 centigrammes d'extrait xylolé émulsionné dans 2 centimètres cubes d'eau salée physiologique à la vitesse d'un centimètre cube par minute.

L'animal est normal après l'opération. Normal le lendemain.

8 décembre : On remarque un certain degré de torpeur. L'animal est somnolent, il présente de l'incertitude de la marche. La respiration est régulière. La température est au-dessous de la normale. On pratique la ponction lombaire qui fournit un liquide légèrement louche, l'hypertension est peu considérable. Le culot de centrifugation fournit à l'examen cytologique : polynucléaires : 76; mononucléaires : 24; pas de microbes, l'ensemencement sur les milieux de culture ordinaire ne fournit aucune colonie.

9 décembre : L'animal est dans un état de torpeur très marquée; il reste couché sur le côté, il présente un nystagmus spontané.

10 décembre : L'animal est dans le coma, mais il y a de la raideur de la nuque et de la contracture en extension des quatre membres. L'animal meurt dans l'après-midi.

Pour notre part, nous avons fait, par la voie sous-occipitale, des injections de bacilles tuberculeux de types divers, bovins, B. C. G., humains.

OBSERVATION N° 84.

Un chien mâle, pesant 13 kgs 100, est infecté par voie sous-occipitale, le 13 novembre mil neuf cent trente-quatre, avec 1/25° de milligramme de bacilles bovins (souche bovine 1).

L'état de l'animal est satisfaisant pendant les dix premiers jours. A ce moment, on note qu'il devient triste, ne joue plus, et surtout qu'il existe une discrète impotence des pattes postérieures. Cependant, son poids ne s'est pas modifié.

Mais, à partir de cette période, l'aggravation de tous les symptômes se manifeste. Et, en particulier, les troubles moteurs s'aggravent. La démarche devient spasmodique et ne peut être que de courte durée. L'amaigrissement apparaît rapidement. La mort survient le quinzième jour après l'infection.

OBSERVATION N° 83.

Il s'agit encore d'un chien mâle, qui pèse 12 kgs 100, et qui reçoit, à la même date, par la même voie, une dose moitié moindre de la souche bovine 1 (1/50° de milligramme).

L'évolution est bien différente. Après une courte phase d'amaigrissement, de malaise général, l'animal se remet vite et est bientôt en parfaite santé. Son poids augmente, il redevient joueur, entrain, il servira pour une surinfection.

OBSERVATION N° 85.

Chienne de 9 kgs, anesthésiée au chloralose. La ponction sous-occipitale est faite facilement, le 17 juillet 1935,

et permet d'injecter après une petite soustraction de liquide, 1/25° de milligramme de bacilles humains (souche M 10).

On ne note pas de manifestations appréciables dans l'état de l'animal pendant un mois.

Ce n'est que le 20 août que l'on remarque de petites modifications faites surtout d'amaigrissement, de perte d'appétit et d'une certaine difficulté dans la marche. Mais cette perturbation générale devient vite intense, l'amaigrissement devient très marqué, les troubles moteurs se sont accrus considérablement, et l'animal bientôt ne peut plus quitter sa niche. Il meurt le 28 août, quarante et un jours après l'infection, huit jours après le début des premiers troubles.

OBSERVATION N° 86.

Le 24 juillet 1935, un chien pesant 8 kgs 500, est infecté par la voie sous-occipitale avec 10 milligrammes de B. C. G. Il avait été anesthésié par injection intra-veineuse d'évipan sodique.

Cette infection ne donne lieu à aucune modification importante de l'état de l'animal. On ne note qu'un petit malaise général vers les cinquième et sixième jours qui suivent l'injection.

Quatre mois plus tard, l'animal est bien portant (25 octobre), il a pris du poids, il est utilisé pour une surinfection.

La lecture de ces observations nous montre que les bacilles tuberculeux humains ont, chez le chien, une action nocive comparable à celle des bacilles bovins. Mais une dose déjà importante est nécessaire pour déterminer la mort. Quant au B. C. G. il nous a paru peu pathogène. La dose de 10 mmgr. pourtant déjà considérable, n'a déterminé aucun effet morbide chez l'animal en expérience.

Quoi qu'il en soit, il est légitime d'assimiler le chien au lapin, dans les résultats obtenus. La sensibilité est voisine aux doses convenables, sauf pour le bacille humain que nous savons peu pathogène pour le lapin.

CHAPITRE III

LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Il était facile, puisque nous opérons surtout sur le lapin, de prélever du liquide céphalo-rachidien, pour l'examiner. Nous connaissons la technique de ce prélèvement du liquide spinal. Insistons à nouveau sur la nécessité d'une bonne immobilisation de l'animal et d'une grande prudence dans cette opération. La proximité des centres nerveux est un danger constant, et plus d'une fois, la mort est survenue au cours de la tentative de ponction.

Les modifications subies par le liquide céphalo-rachidien pendant l'évolution d'une méningite tuberculeuse expérimentale, sont importantes. La petite quantité de liquide dont nous disposions ne nous a pas permis de faire des examens très complets. Et le plus souvent, nous dûmes nous contenter d'un simple examen cytologique.

Néanmoins, chaque fois que cela fut possible, l'albumine a été recherchée et dosée et elle s'est toujours montrée élevée proportionnellement au nombre des éléments.

Mais avant d'en venir à l'étude cytologique, il est nécessaire de faire une grande réserve sur la valeur des données.

FRÉQUENCE DE LA PRÉSENCE DE SANG

Si l'on envisage le seul point de vue quantitatif, il faut garder le souvenir des fréquents incidents de ponction, et donc de la fréquence de la présence du sang dans le liquide que laisse écouler l'aiguille. La proportion des hématites est très variable; et tel liquide qui présente à son émission un aspect limpide peut contenir cependant suffisamment de sang pour modifier le nombre réel des éléments blancs de réaction méningée. Dans d'autres cas, le liquide est franchement hémorragique et il est alors bien évident que la rigueur est impossible dans les réponses lues à la cellule.

Un fait demeure néanmoins de bonne valeur; c'est l'abondance plus ou moins grande des éléments nucléés. Et déjà l'approximation qui nous sera donnée par la numération sera un document intéressant. Villard B. Soper et Moriss Dworsky qui ont travaillé la question de la méningite tuberculeuse expérimentale, et ont, eux aussi, noté avec une grande fréquence la présence de sang, admettent que, dans ces éventualités, il ne faut considérer le chiffre d'éléments blancs comme pathologique qu'à partir de 20 à 50 éléments. En tous cas, pour eux, au-dessus de 50 leucocytes, on verse sans aucun doute dans le domaine pathologique, à condition, bien entendu, que le chiffre des éléments de la série rouge n'atteigne pas un taux excessif.

M. Kasahara admet que, au-dessus de 10 leucocytes, on entre indiscutablement dans la pathologie des méninges.

Y A-T-IL HÉMORRAGIE MÉNINGÉE ?

Mais un point reste encore bien obscur. Et il est d'une grande difficulté de jeter de la clarté sur lui. N'y a-t-il pas hémorragie méningée plus ou moins im-

portante, en rapport avec l'infection, avec la « congestion méningée ». Les auteurs américains semblent partager cette opinion. Ils paraissent avoir toujours noté une réaction hématique souvent considérable ; et principalement au stade ultime de l'évolution d'une méningite de primo-infection. Le nombre des hématies serait moindre mais l'hémorragie méningée resterait indiscutable au début de la méningite de surinfection.

Et, en effet, dans un grand nombre de cas, l'intervention sur les espaces sous-arachnoïdiens, se faisait avec une grande facilité sans qu'il soit nécessaire de « faire des recherches » et par conséquent de traumatiser la région avant de pénétrer dans le canal rachidien. Dans ces conditions le maximum de chances paraissait réalisé pour éviter l'intrusion de sang dans le liquide céphalo-rachidien. Malgré ces facilités opératoires, dans bien des cas, le liquide s'il n'était pas toujours franchement hématique, contenait cependant des globules rouges. D'autre part il est arrivé bien souvent de ponctionner des animaux sains n'ayant reçu aucune injection rachidienne et n'ayant subi aucun traumatisme de cette région. Chez eux, dans la majorité des cas, où l'immobilisation était stricte et correcte, où l'animal ne se débattait pas, ayant seulement ce petit « mouvement de défense » sur lequel les auteurs belges insistent et qui traduit la traversée méningée, le liquide venait bien, clair, limpide, et il n'y existait pratiquement pas d'éléments de la série rouge. Au contraire, si l'animal avait déjà subi dans les jours précédents, un traumatisme méningé (auto-réinjection de liquide céphalo-rachidien, par exemple), il était fréquent de mettre en évidence du sang à l'examen cellulaire.

Il paraît donc bien établi que l'hémorragie méningée est un phénomène banal au cours de ces infections des méninges, tuberculeuses en particulier. Et cette opinion est celle de Madame Jousset qui écrit : « On connaît, en effet, la tendance hémorragique qui

caractérise toutes les formations tuberculeuses quel que soit leur siège (hémoptysie, hématurie, etc...) On sait également que la plupart des liquides céphalo-rachidiens soustraits par la ponction lombaire au cours des méningites tuberculeuses, sont xanthochromiques, ce qui veut dire congestion avec début d'hémolyse. Nous avons même pu reproduire expérimentalement ces hémorragies ».

Cette erreur petite, mais réelle cependant, qu'entraînait la présence de sang dans le liquide de ponction, n'était pas la seule que l'on ait à envisager.

DIFFICULTÉ D'UNE NUMÉRATION PRÉCISE

Dans la plupart des cas d'intenses réactions méningées, la numération était rendue délicate par la présence de dépôts fibrineux, ou surtout d'éléments semblant résulter de désintégration des leucocytes. Il nous a paru que ces formations devaient être envisagées dans la cellule, au même titre que les autres éléments. Nous verrons, du reste, une difficulté surgir quand il s'agira de ranger ces éléments dans une catégorie déterminée. Il faut aussi rappeler la fréquence, dans ces liquides, d'agglomérats qui « captent » un nombre assez important d'éléments et modifient encore, de ce fait, les chiffres de numération.

Pour intéressantes que soient ces recherches cytologiques, elles n'ont pas une valeur absolue. Et tant dans la numération que dans la qualité de la formule, il ne faut pas chercher plus que l'on ne demande ordinairement à une telle enquête au cours des méningites aiguës ou subaiguës.

L'étude clinique des faits expérimentaux a bien montré ce caractère évolutif, variable lui-même, et il n'est pas surprenant de trouver des variabilités, importantes parfois, dans les études cytologiques.

Nous aurons successivement en vue les deux études quantitative et qualitative des éléments.

I° Étude quantitative

Le plus souvent, les numérations furent faites avec la cellule de Nageotte. Mais celle-ci nécessite une quantité déjà relativement importante de liquide céphalo-rachidien. Aussi dans bien des cas, nous dûmes utiliser la cellule de M. Renaut qui a l'avantage de ne prendre qu'une petite goutte de liquide. Enfin, dans certaines observations, à réaction particulièrement intense, nous eûmes recours à l'hématimètre de Malassez. Il est bien certain que, dans ces derniers cas, la rigueur numérique n'était peut-être pas absolue, mais cependant elle était suffisante.

L'abondance des hématites a aussi parfois nécessité l'ajonction d'une solution acétique pour obtenir une numération plus facile, mais aussi plus exempte d'erreur.

La cytologie du liquide céphalo-rachidien du lapin neuf.

Avant d'étudier les cas pathologiques, il était nécessaire de connaître le liquide céphalo-rachidien normal du lapin. A cet effet, nous avons pratiqué à plusieurs reprises des ponctions sous-occipitales chez des animaux sains. Les auteurs qui ont étudié le liquide céphalo-rachidien des lapins nous l'ont toujours montré comparable, pour ce qui regarde la cytologie, à celui de l'homme. Et, en effet, toutes les numérations que nous avons faites, ont confirmé ces données. Des chiffres tels que 0,6, 2, 4 éléments nucléés par millimètre cube sont ceux que l'on note ordinairement. En aucun cas, l'expérimentation étant faite dans de bonnes conditions, nous n'avons relevé de chiffres supérieurs à 6 éléments blancs.

cocité et l'intensité de la réaction, elle est toujours d'assez courte durée, elle ne paraît pas laisser derrière elle des séquelles appréciables.

Les animaux chez lesquels nous avons fait ces auto-réinoculations de liquide céphalo-rachidien, ponctionnés plus tardivement ont toujours montré un liquide spinal normal. Cependant une discrète lymphocytose peut persister quelque temps, (trente éléments, dans un cas, le 29^e jour). Sicard avait déjà noté que les méningites sériques pouvaient laisser, derrière elles, une lymphocytose plus ou moins importante, persistante pendant plusieurs mois.

Cependant on peut se demander jusqu'à quel point cette « méningite traumatique » ne peut, à elle seule, déterminer la mort. Au cours d'infection sous-occipitale par divers germes (bacilles bovins, B. C. G.), la mort est survenue deux, trois, quatre jours après la primo-infection, sans manifestations cliniques anormales. Nous avons relaté, d'autre part, semblables observations. Il ne paraît pas logique d'incriminer l'infection elle-même qui n'a pas déterminé d'évolution aussi rapidement fatale chez les autres animaux du même lot. La réaction « traumatique » a peut-être été particulièrement vive chez eux, et la mort a pu en être la conséquence. Il n'existe pas, en effet, un type de réaction valable pour chacun; elle varie dans des proportions plus ou moins grandes avec les sujets. Il ne s'agit, bien entendu, que d'une hypothèse. Mais on peut déjà apercevoir les conséquences graves des injections intra-rachidiennes dans certains cas (anesthésiques en particulier), et cette hypothèse trouve un jour un terrain solide pour s'étayer.

L'agent provocateur de ces réactions (auto-réinjection de liquide céphalo-rachidien, par exemple) la précocité, la courte durée, la variabilité, l'absence ordinaire de séquelle qui en résulte, sont autant d'arguments qui plaident en faveur d'une théorie mécanique, ou mieux traumatique de cette méningite

b) *Mécanisme de cette réaction.*

MM. Cestan et Péres accordent un rôle à la quantité de liquide céphalo-rachidien aspiré, puis refoulé. Ces auteurs ont montré cependant qu'à partir d'un certain chiffre (2 centimètres cubes, chez le sujet adulte), il n'y a pas de « proportionnalité entre la quantité de liquide refoulé et l'intensité de la réaction provoquée par ce refoulement ».

Ils accordent également un rôle à la rapidité du refoulement. Il nous a semblé qu'il fallait aussi insister particulièrement sur cette double action traumatique réalisée au niveau des méninges, par l'aspiration et le refoulement, par la dépression, puis la surpression. Ces deux actions consécutives doivent troubler profondément l'équilibre normal qui existe au niveau des méninges.

On a pu accuser aussi le changement de température que subit le liquide qui est aspiré par une seringue fraîche, comparativement à la température du liquide céphalo-rachidien. Cet argument agirait peut-être, mais dans de petites proportions, puisque les modifications notées après chauffage de la seringue ont été minimes.

Ne pourrait-il exister une altération physico-chimique du liquide céphalo-rachidien au contact du verre. Les auteurs croient à cette altération; mais elle est discrète, pensent-ils, puisque les modifications sont de peu d'importance, qu'ils emploient une seringue simple ou une seringue vaselinée.

Nous avons également fait cette recherche, en aspirant et refoulant dans la seringue de l'huile de vaseline stérilisée et tiédie, avant de faire la ponction et la réinjection du liquide céphalo-rachidien. Dans un cas seulement, le chiffre des éléments nous a paru très différent de celui que nous nous étions habitués à retrouver. Il ne fut que de 32 éléments nucléés, par millimètre cube. Il est difficile d'accorder de la valeur à cette réponse unique, d'autant

plus que nous savons la grande variabilité des réactions d'un sujet à l'autre.

En somme, cette « méningite traumatique » semble être la résultante de plusieurs facteurs mécaniques. Mais il paraît qu'il faut surtout insister sur l'action plus particulièrement traumatisante de la rupture d'équilibre des pressions due à l'aspiration et au refoulement du liquide céphalo-rachidien dans les cavités sous-arachnoïdiennes.

Quant à savoir où se passe cette réaction, c'est un problème bien difficile. MM. Cestan et Pères qui ont pu faire des ponctions ventriculaires, ont noté dans le liquide des ventricules des chiffres comparables à ceux retrouvés au niveau du liquide rachidien retiré par la ponction lombaire. Il serait alors « très probable, écrivent-ils, que si la réinjection porte sur un volume assez important de liquide céphalo-rachidien, la réaction méningée qu'elle provoque ait son siège dans toute l'étendue des espaces sous-arachnoïdiens paracérébraux et intracérébraux ».

Et ils concluent de leur travail : « Ces faits mettent donc en évidence l'existence d'un véritable système régulateur très sensible de ces cavités sous-arachnoïdiennes et intraventriculaires », et plus loin : « ainsi l'espace sous-arachnoïdien nous apparaît de plus en plus avoir une fonction biologique très particulière, ayant ses réflexes particuliers de défense, réflexes très délicats et d'autant plus précieux, qu'en somme, ils doivent protéger la partie la plus sensible de notre corps, l'axe cérébro-spinal ».

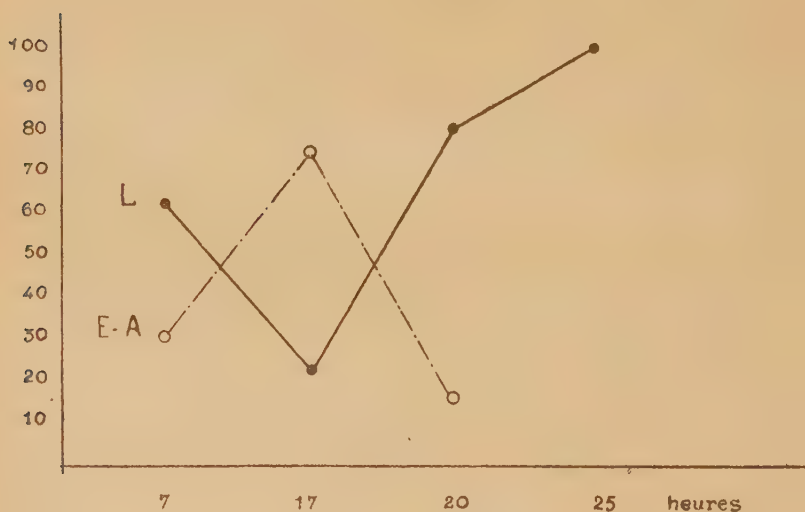
c) *La réaction cytologique qualitative.*

Il était important de noter les réactions cytologiques quantitatives, mais il n'est pas moins important de noter la réaction qualitative des éléments.

Nous n'avons pas fait de ponction avant la septième heure. A ce moment déjà, il existe, avons-nous dit, une certaine réaction. Elle est peu intense, mais

il y a un taux élevé de leucocytes, et notable de polynucléaires amphophiles. Dix heures plus tard, la formule s'est inversée, les polynucléaires amphophiles sont les plus nombreux, la lymphocytose a diminué. Mais ce stade nous a semblé être très éphémère, puisque, dès la vingtième heure, les lymphocytes ont repris la prédominance et ne laissent de place que pour peu d'autres éléments. Parmi ces derniers, cependant, les polynucléaires amphophiles sont le plus grand nombre. Bientôt la lymphocytose restera presque pure.

Dans la courbe suivante, nous avons gardé la notation déjà utilisée. Il y est facile de voir les trois stades : de lymphocytose prédominante d'abord, de polynucléose éosino-amphophile ensuite, de lymphocytose quasi pure enfin.



TABIEAU N° 7

Sur cette courbe nous avons représenté le pourcentage des principaux éléments (lymphocytes et polynucléaires éosino-amphophiles) dans les heures

qui suivent l'injection. Les autres cellules nucléées, peu nombreuses, n'ont pas été reportées sur ce tableau.

Quelle valeur faut-il accorder à cet afflux éphémère de polynucléaires éosino-amphophiles. Il a été constaté dans d'autres affections méningées, et en particulier, dans la méningite tuberculeuse.

Widal déjà avait noté ces polynucléoses initiales. D'autres auteurs l'ont remarquée au cours de poussées aiguës et subaiguës de la maladie (de Massary et Rachet).

Les explications pathogéniques qui ont été données recherchent toutes dans les bacilles ou leurs toxines, la cause de cette polynucléose. En fait, dans les injections que nous avons pratiquées, aucune de ces pathogénies n'est valable. Ne faut-il pas admettre une réaction des méninges, processus de défense de ces organes contre le développement de la méningite « traumatique ». La courte durée de cette réaction éosino - amphophilique semble encore être en faveur de la pathogénie traumatique. L'effet du traumatisme diminue-t-il, cette réaction s'efface et la lymphocytose réapparaît pour être bientôt presque exclusive. Sicard et Salin avaient noté cette réaction très précoce, et n'excédant pas le troisième jour dans des méningites dues à du sérum de cheval.

IL Y A HÉMORRAGE MÉNINGÉE

Notons que dans la plupart des cas, les ponctions successives ont mis en évidence un petit élément hémorragique, traduit par la teinte du liquide à l'émission, et aussi par celle du liquide surnageant après centrifugation.

Cette notion est importante et confirme ce que nous avons constaté à plusieurs reprises au cours de nos examens de liquide céphalo-rachidien des animaux infectés.

La connaissance de cette « méningite traumatique » est capitale. Elle explique peut-être les morts qui sont survenues précocement après l'injection méningée chez nos animaux. Mais surtout elle permet de donner leur juste valeur aux manifestations purement biologiques, nullement cliniques, que nous avons vu apparaître très tôt dans les premiers jours. Il paraît bien établi maintenant que cette réaction est purement traumatique. Et elle est sans lien avec la seconde réaction qui survient après un laps de temps variable. Ce temps correspondrait alors à la phase d'incubation de la méningite infectieuse.

Et ainsi est expliquée cette réaction si importante, et de courte durée, que le seul fait de l'infection chercherait en vain à élucider. La constatation des éléments éosino-amphophiles abondants du début de bien des cas que nous avons vus, semble trouver sa raison d'être dans l'action traumatique due à l'injection. Elle paraît être une auto-défense méningée. Elle n'est pas de durée importante, que l'action aiguë ait été vaincue, ou au contraire que l'éosino-amphophilie ait été battue par une réaction méningée évoluant désormais sous le mode subaigu ou même chronique.

Quoi qu'il en soit, l'existence de cette méningite traumatique est à retenir pour un autre fait dont l'importance n'est pas moindre, et apparaît d'un intérêt plus général; à savoir, qu'il n'est peut-être pas toujours sans inconvénient de perturber l'équilibre normal des espaces sous-arachnoïdiens, à moins que dans un but thérapeutique on ne veuille profiter de « cette propriété de diapédèse méningée », de « cette propriété cytogène méningée » suivant les expressions de Sicard et Salin, qui permettent l'entrée en scène, dans le sac sous-arachnoïdien, de polynucléaires neufs et actifs, éléments de défense des plus utiles.

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les travaux ont été relativement peu nombreux sur les lésions anatomiques que présentent les centres nerveux des animaux morts de méningite tuberculeuse expérimentale.

Martin, Péron, semblent avoir été les premiers qui, à la fin du siècle dernier, ont donné quelques descriptions anatomiques des lésions. Armand-Delille en a laissé une étude beaucoup plus complète dans son Mémoire de 1903. Il a étudié avec soin les diverses lésions des enveloppes et des centres nerveux. Récemment, en 1933, Mme Jousset, reprenant, dans sa thèse, la question de l'expérimentation dans la méningite tuberculeuse, a décrit avec précision les modifications anatomiques qu'elle avait observées avec I. Bertrand, tant au niveau des méninges que du système nerveux lui-même. Notre grossière enquête anatomo-pathologique, qui était le complément indispensable de notre étude, ne nous a pas apporté de notions nouvelles, sauf peut-être pour ce qui est de la bacilloscopie, qui ne semble pas avoir retenu longtemps l'attention des auteurs.

Le prélèvement des centres nerveux a été fait de la façon suivante. A la mort de l'animal, la tête était

sectionnée avec la plus grande partie de la région cervicale, et la peau y était enlevée. Sans autre préparation, la tête était alors mise dans une solution de formol à 10 %. Ce n'est que plus tard, dans les semaines suivantes, que le crâne était ouvert, les lames des vertèbres sectionnées. L'extirpation des centres nerveux, déjà fixés par le formol, était assez facile ; Et leur blessure n'était que peu à redouter. Cette méthode a un avantage indiscutable : elle permet d'avoir un système nerveux bien conservé, en bon état et il est alors facile d'y lire les modifications macroscopiques apportées par la maladie. La fixation de ces organes était achevée dans le formol.

I° Les lésions macroscopiques

Mais si cette façon d'opérer présente un avantage, elle présente aussi un inconvénient. C'est ainsi que nous n'avons pu noter « cette grosse diminution de consistance du cerveau, qui devenait mou, presque gélatiniforme, chez certains lapins ainsi que nous l'avions déjà observé sur des cobayes. Il s'agit évidemment d'une encéphalomalacie bien spéciale, due, soit à une nécrose cellulaire directe, soit à une nécrose ischémique » (Mme Jousset).

En dehors de cet état particulier du cerveau, il existe très souvent une congestion des vaisseaux qui semblent dilatés et turgescents. Dans bien des cas, aussi, nous avons noté une gaine hémorragique plus ou moins complète, plus ou moins haute entourant la région médullaire haute et le bulbe. Tantôt il s'agissait d'un véritable anneau encerclant complètement ces organes, tantôt, au contraire, la gaine était partielle, et le plus ordinairement n'occupait alors, que la partie prébulbaire et prémédullaire, laissant libre la face postérieure où il n'y avait que quelques traî-

nées hémorragiques. Ces lésions n'ont pas été décrites par les auteurs que nous avons mentionnés. Peut être ne s'agit-il que de lésions agoniques. Du reste les ventricules à la coupe, se sont souvent montrés dilatés et gorgés de sang. Mme Jousset a noté cette dilatation ventriculaire : « Les ventricules sont fortement dilatés et pleins de liquide ». Elle n'y a pas remarqué la présence de sang.

Quelquefois il existait un exudat au niveau de la base. Nous ne l'avons pas noté au niveau de la convexité. Mais dans quelques cas, il était relativement abondant dans la région basilaire où il formait une fois une véritable néo-membrane peu épaisse et peu consistante. Cet exudat que nous n'avons pas noté d'une façon constante a été retrouvé par presque tous les auteurs.

Quant à l'existence de tubercules, elle ne nous est jamais apparue. Ceci ne nous étonne pas, la plupart des expérimentateurs ne l'ont notée qu'exceptionnellement. Il y a « très rarement des tubercules véritables » (Mme Jousset); « lorsque l'on pratique un examen attentif de la pie-mère, chez un sujet mort de méningite tuberculeuse, on voit en effet que les granulations tuberculeuses vraies sont relativement très rares... nous sommes tout-à-fait d'accord avec Péron, qui ne considère comme tubercules, par embolie bacillaire, que la granulation tuberculeuse vraie » (Armand-Delille).

Sur la coupe, nous avons déjà vu la dilatation ventriculaire, on y note encore certaines sections vasculaires particulièrement larges; ceci vient confirmer ce que nous avons observé à la surface du système nerveux. Au niveau de la moëlle, le canal de l'épendyme était quelquefois décelé par une petite tache hémorragique, comme si l'épanchement sanguin des ventricules s'était étendu.

2° Les lésions microscopiques

L'étude des lésions histologiques a été faite par inclusion des pièces dans la paraffine et coloration à l'hématéine-éosine. Cette méthode nous semblait suffisante pour noter les modifications grossières créées par le bacille tuberculeux.

Nous verrons successivement les lésions des méninges, puis autant que ce mode de préparation nous a permis de les voir, les lésions dans le système nerveux sous-jacent.

A. LES LÉSIONS DES MÉNINGES

La pie-mère est très épaisse, le plus ordinairement. Mais elle l'est d'une façon irrégulière, et, en certaines régions, la réaction apparaît beaucoup plus importante qu'en d'autres. A un grossissement plus fort, on note avec facilité, les éléments constitutifs de cet état pathologique.

Ce sont d'abord quelques petits lymphocytes, très facilement reconnaissables, et qui se groupent en rares petits infiltrats. Ils deviennent de moins en moins nombreux lorsque l'on va de la périphérie méningée vers le système nerveux. Ils sont progressivement d'abord, puis complètement remplacés par d'autres cellules.

Celles-ci sont beaucoup plus grandes. On y distingue nettement le protoplasma de coloration peu foncée, et contenant parfois quelques vacuoles et le noyau très foncé. Ces éléments semblent correspondre à ces « mononucléaires épithéloïdes » dont il est fait mention dans le travail d'Armand-Delille; aux cellules épithéloïdes que Laignel-Lavastine et Liber ont encore récemment décrites, quelques-uns d'entre eux prennent un type un peu particulier, avec excentricité du noyau et rappellent le plasmocyte. Ils sont

très nombreux, très serrés les uns contre les autres en divers points; ils infiltrent la pie-mère sur une grande largeur.

Nous avons été frappés de la ressemblance qui existe entre ces éléments et ces cellules retrouvées à l'examen du liquide céphalo-rachidien, que nous avons classées sous la dénomination de cellules « endothéloïdes ».

En milieu de cette réaction très intense, on remarque une grande abondance de vaisseaux. Ceux-ci, loin d'être oblitérés, sont, au contraire, assez larges et paraissent aussi anormalement nombreux. Ils sont entourés d'un manchon plus ou moins large d'infiltration leucocytaire. Armand-Delille est le premier à avoir insisté sur cette « infiltration leucocytaire à prédominance péri-vasculaire ». Et il en donne la description suivante : « Dans ce manchon, lorsque les lésions ont pu suffisamment évoluer, on peut très nettement distinguer trois zones :

« 1° Une zone interne au contact de la tunique artérielle, constituée de lymphocytes et de mononucléaires très colorables et fortement tassés les uns contre les autres.

« 2° Une zone moyenne, en voie de caséification plus ou moins profonde contenant des mononucléaires épithéloïdes des débris de polynucléaires et des bacilles plus ou moins nombreux;

« 3° Une zone périphérique, formée de mononucléaires et de lymphocytes bien colorables, tassés les uns contre les autres et se continuant, d'une part avec la zone moyenne par des éléments plus ou moins altérés; d'autre part, avec l'infiltration diffuse, beaucoup moins dense que nous avons signalée précédemment ». Et cet auteur ajoute : « Il faut remarquer cependant que l'infiltration périvasculaire n'est pas toujours aussi régulière que nous venons de la décrire et qu'en certains points il se fait des amas

nodulaires de mononucléaires à contours plus ou moins diffus présentant cependant quelquefois un centre en voie de dégénérescence nécrotique... Ce sont ces petits amas, irréguliers, d'un diamètre de 2 à 4 dixièmes de millimètres qui, greffés le long des petits vaisseaux, donnent cet aspect nodulaire, que l'on a longtemps confondu dans les descriptions avec les granulations tuberculeuses vraies, tandis que ces formations, ne correspondent, en réalité, qu'au stade tout à fait initial du follicule tuberculeux de Virchow et de Grancher et qu'il n'y a pas encore de véritables granulations tuberculeuses constituées ».

A peu de chose près, nous avons retrouvé ce que contient cette description. Toutefois, nulle part nous n'avons retrouvé de zone de caséification franche. A plusieurs reprises, on a eu l'impression que l'on était à un stade pré-caséux, mais jamais nous ne pûmes porter fermement ce diagnostic. Il n'y a pas eu non plus d'organisation folliculaire nette, et sur aucune lame nous n'avons pu mettre en évidence des cellules géantes.

Mme Jousset, elle aussi, n'a pas noté ces caractères; et elle écrit : « L'infiltration demeure diffuse, homogène, sans ordination folliculaire, sans cellules géantes, sans trace de nécrose ».

La limite interne de cette réaction pie-mérienne est assez franche. Il existe cependant de nombreux petits prolongements, peu larges et peu profonds, qui paraissent plonger le long d'un vaisseau, dans la substance nerveuse. Cette disposition a été notée par les auteurs, qui l'ont rapportée dans leurs travaux.

B. LES LÉSIONS DANS LE SYSTÈME NERVEUX

Nos simples méthodes de préparation ne nous ont pas permis d'étudier les modifications des cellules

nerveuses elles-mêmes. Par contre, il a été facile de noter les lésions de vascularite, qui sont bien classiques maintenant. L'artériole n'est pas oblitérée, habituellement, mais elle est entourée d'un manchon leucocytaire beaucoup moins important que celui que nous connaissons.

Les périvascularites sont plus ou moins nombreuses. Sur certaines coupes, elles sont faciles à mettre en évidence; sur d'autres préparations, il faut rechercher parfois un temps assez long avant d'en trouver un exemple.

De cette lésion, il faut rapprocher quelques rares amas cellulaires qui peuvent être retrouvés en plein tissu nerveux. Ils sont faits d'éléments mononucléés assez importants, et rappelant ces cellules épithélioïdes que nous avons vues plus haut. Souvent quelques lymphocytes existent au milieu de ces formations.

Ces amas cellulaires ne sont jamais très nombreux. N'étaient-ils pas initialement centrés par un vaisseau détruit ?

Telles sont très grossièrement schématisées les lésions anatomiques de la méningite tuberculeuse expérimentale. Mais l'enquête doit être plus complète et rechercher le bacille de Koch.

C. RECHERCHE DU BACILLE TUBERCULEUX

D'autre part, nous avons dit que MM. Boquet et Broca avaient souvent trouvé ce bacille par la culture ou l'inoculation des cerveaux de leurs animaux en expérience. Il n'est pas moins important d'y retrouver les bacilles de Koch par l'examen direct.

Armand-Delille les a retrouvés. Nous-mêmes avons été frappés de la quasi constance avec laquelle on pouvait les mettre en évidence; et ceci, quel que soit le germe employé, et quelle que soit la durée de la maladie expérimentale.

Ces germes sont presque tous cantonnés dans les méninges. Ils y sont extrêmement nombreux, le plus habituellement; disposés sur plusieurs plans et parfois en amas très importants.

Tantôt, il s'agit de bacilles courts et d'aspect granuleux; tantôt, au contraire, ils sont longs. Et il n'est pas possible d'établir une relation entre la morphologie du bacille et la souche injectée ou le mode évolutif de la maladie.

La disposition des bacilles, elle-même, est variable. Nous avons vu des lames où les germes étaient presque exclusivement intra-cellulaires. Sur d'autres, au contraire, ils étaient tout autant extra qu'intra-cellulaires. Et, une fois de plus, cette disposition était sans rapport avec le clinique.

Armand-Delille écrit : « Tandis qu'on trouve des bacilles dans l'infiltration péri-vasculaire, on n'en trouve jamais dans les lésions d'infiltration diffuse avoisinante ». Nous ne pouvons être aussi affirmatifs; et nous avons trouvé des bacilles dans les lésions d'infiltration, au-delà du manchon périvasculaire.

D. LES LÉSIONS DES AUTRES VISCÈRES

Hormis quelques observations assez rares, l'autopsie des autres viscères n'a pas permis de déceler des lésions tuberculeuses chez les animaux en expérience. Il faut cependant se souvenir de la fréquence avec laquelle Boquet et Broca ont pu noter, par l'inoculation de divers organes, la présence de germes tuberculeux.

Voici des observations qu'ils rapportent et qui sont démonstratives :

1° On inocule à deux cobayes des fragments broyés de rate et de foie encore indemnes de toute lésion macroscopique et provenant d'un cobaye mort quarante-cinq jours après l'inoculation intra-méningée de 1/10.000^e de milligramme de bacilles bovins; les deux cobayes inoculés deviennent tuberculeux.

2° Inoculation à deux cobayes de fragments broyés de poumons et de ganglions trachéo-bronchiques provenant d'un cobaye mort de méningite tuberculeuse cinquante-trois jours après inoculation intra-méningée de 1/10.000^e de milligramme de bacilles bovins; les deux animaux deviennent tuberculeux.



Fig. 3. — Aspect du cerveau. On ne note qu'un peu de congestion des vaisseaux.

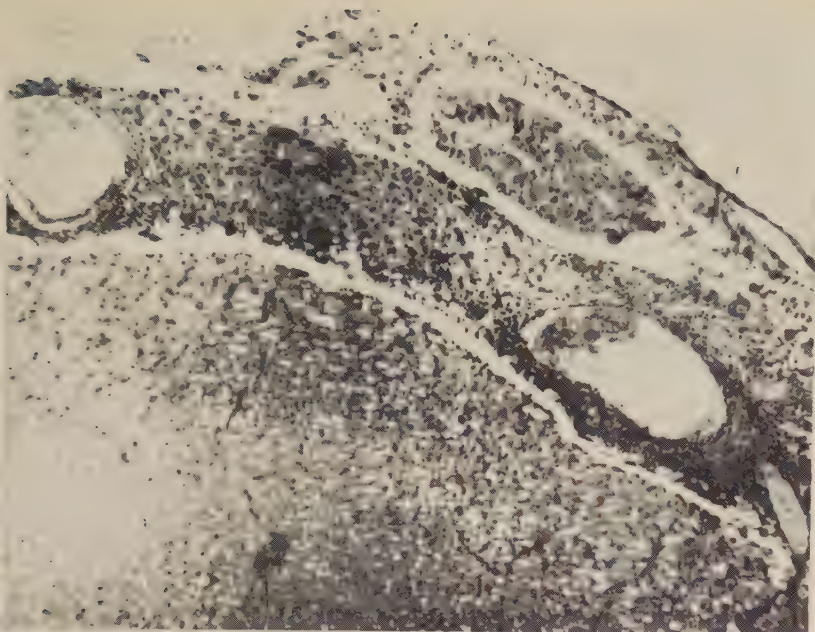


Fig. 4. — A ce grossissement, on voit nettement l'épaississement des méninges.

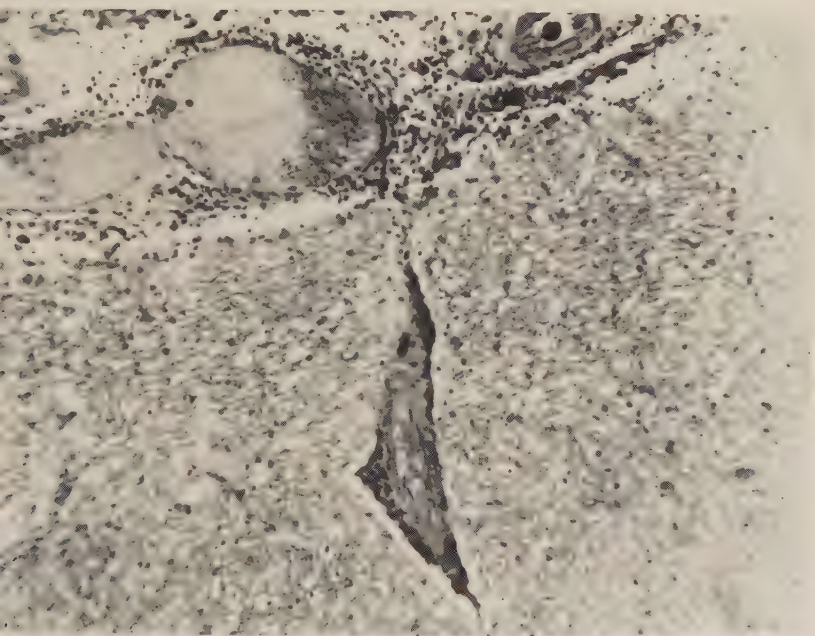


Fig. 5. — L'infiltrat méningé se prolonge dans le système nerveux le long des vaisseaux (on voit ici un vaisseau en coupe).

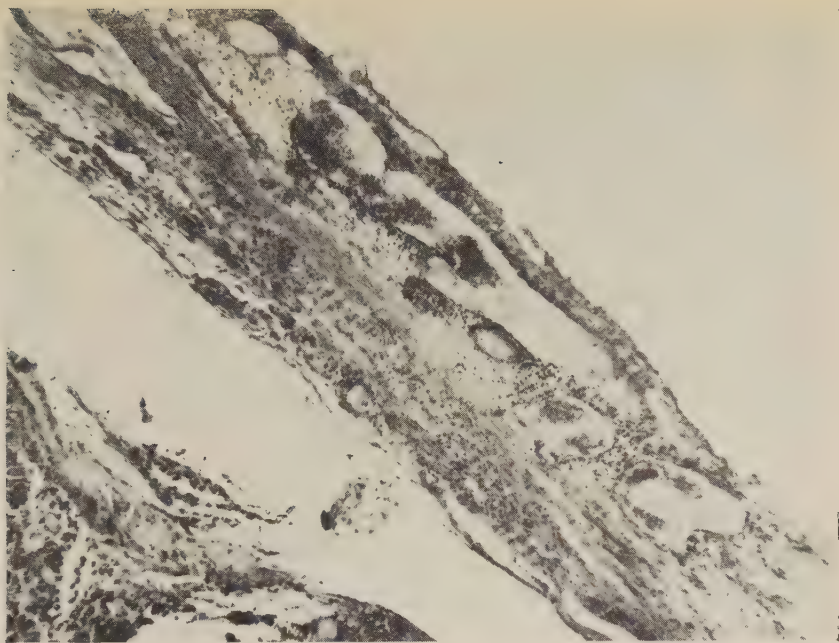


Fig. 6. — Richesse vasculaire dans les méninges. Par place il existe de véritables lacs sanguins.

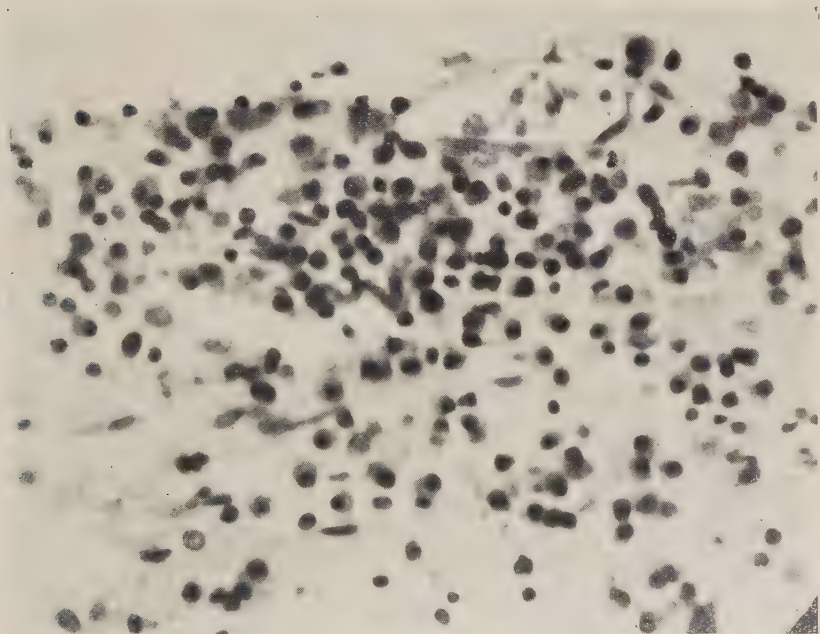


Fig. 7. — Ce grossissement permet de remarquer les deux principales sortes d'éléments qui constituent l'infiltrat : quelques lymphocytes peu nombreux en amas et plus particulièrement près des vaisseaux; et de grandes cellules « épithéloïdes » qui prennent parfois un aspect plasmocytaire.

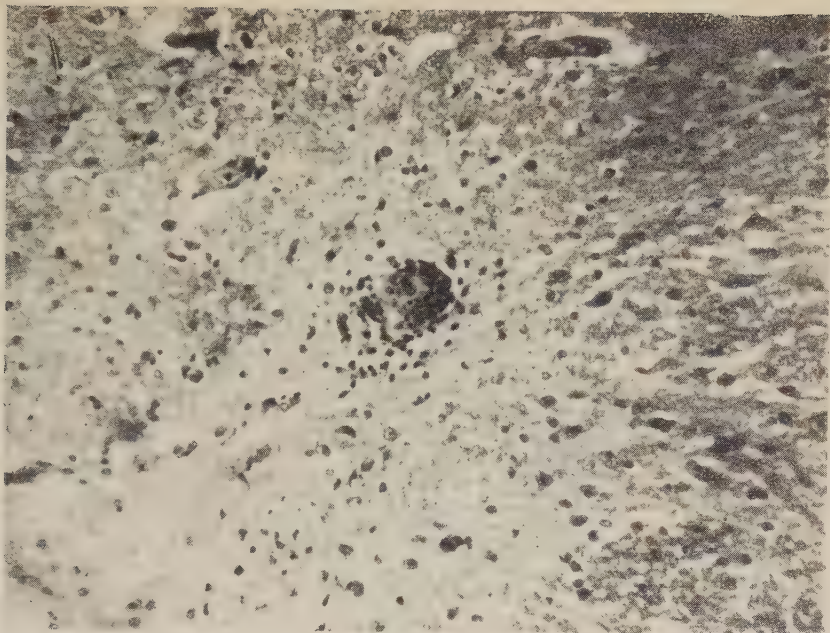


Fig. 8. — Une lésion de périvascularite en plein tissu nerveux.

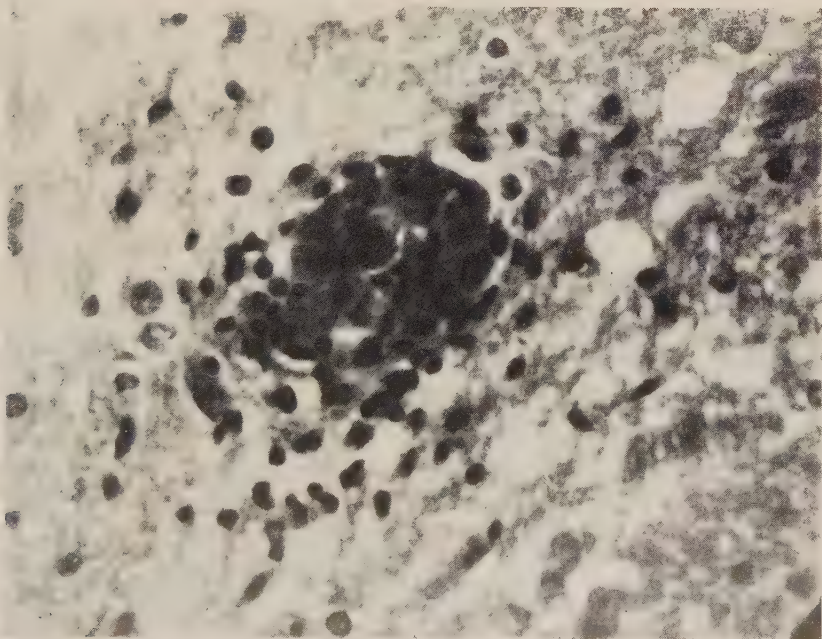


Fig. 9. — Cette périvascularite vue à un plus fort grossissement.

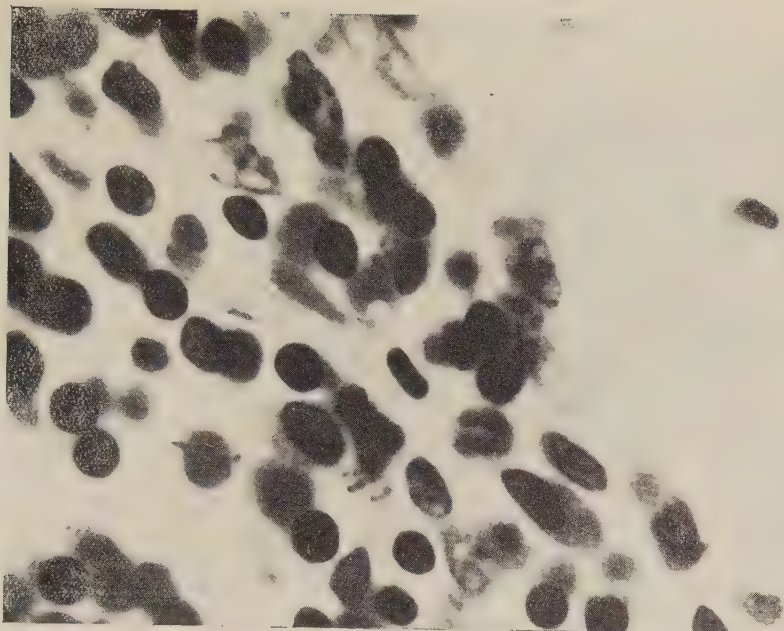


Fig. 10. Les bacilles tuberculeux extra et intra-cellulaires.

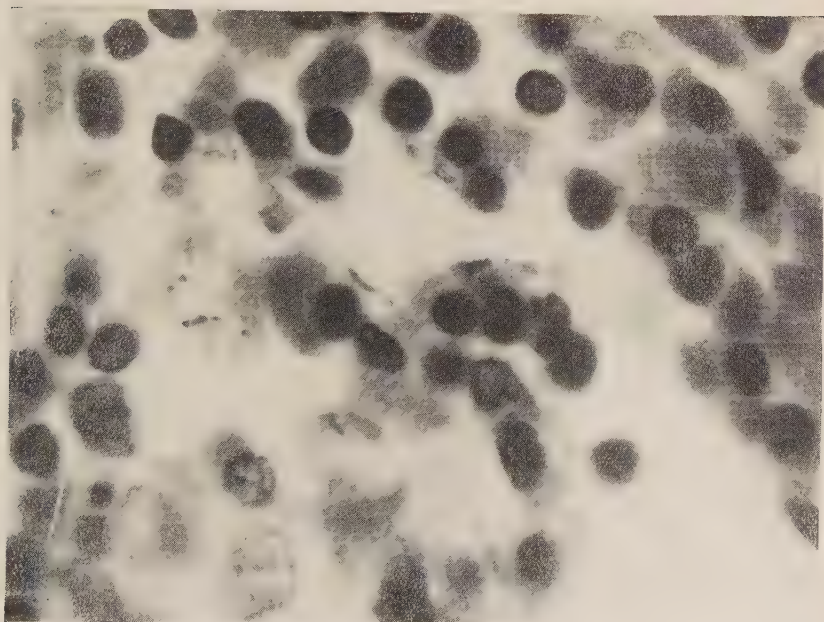


Fig. 11. — Les bacilles tuberculeux intra-cellulaires.

DEUXIÈME PARTIE

LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE DE SURINFECTION

LA MÉNINGITE DE SURINFECTION

Nous venons de voir les manifestations morbides, les modifications qu'apporte dans l'organisme une primo-infection tuberculeuse par voie méningée, avec les germes les plus habituels.

Existe-t-il une différence si la méningite est un phénomène de surinfection. En particulier, il était important de chercher s'il existait un phénomène de Koch méningé. En effet, comme y ont insisté, à juste titre, Willard B. Soper et Moriss Dworsky, le phénomène de Koch est à la base de l'étude de la surinfection dans la tuberculose.

Il existe, au niveau de la peau, du péritoine, des poumons des différents animaux d'expérience. Pourquoi n'existerait-il pas au niveau des méninges. C'est cette étude que nous nous sommes proposés de faire dans cette seconde partie.

Nous aurons en vue successivement :

— l'infection générale et la surinfection sous-occipitale;

— l'infection sous-occipitale et la surinfection intra-veineuse;

— l'infection sous-occipitale et la surinfection par la même voie.

CHAPITRE PREMIER

INFECTION GÉNÉRALE ET SURINFECTION SOUS-OCCIPITALE

Dans la grande majorité des cas, nous avons utilisé des germes bovins, instruits de leur pouvoir plus particulièrement pathogène pour les lapins.

L'injection veineuse était faite à la veine marginale de l'oreille, suivant la technique ordinairement employée pour l'infection veineuse de cet animal.

Les doses qui ont servi à cette primo-infection tuberculeuse ont été très variables, allant de 1/10.000^e de milligramme à 1/25^e de milligramme. Le plus souvent, la dose était entre 1/1.000^e de milligramme et 1/500^e de milligramme.

Le laps de temps habituellement observé entre cette infection première et la surinfection a été, en moyenne d'un mois (38, 27, 28 jours). Dans un cas, il s'agissait d'un germe peu virulent (observation n° 27), 176 jours se sont écoulés entre les deux infections.

Nous allons voir, d'une part les réactions morbides observées chez les surinfectés, et nous les comparerons, d'autre part, avec celles des témoins qui n'ont subi, eux, qu'une infection sous-occipitale.

Il va sans dire, et nous l'avons déjà montré, que nous nous sommes assurés, à plusieurs reprises, que le liquide céphalo-rachidien de ces animaux, avant la surinfection sous-occipitale, était normal. Il n'avait subi aucune modification du fait de la seule injection intra-veineuse de bacilles.

1° ETUDE CLINIQUE

A. — Injection intraveineuse et surinfection sous-occipitale (bacilles bovins)

Si nous passons à la description clinique des troubles apportés par la surinfection, on est vite surpris de les constater, en grande partie, superposables à ceux manifestés dans la primo-infection sous-occipitale.

En effet, dans la très grande majorité des cas, l'injection nouvelle étant faite dans de bonnes conditions, l'animal est vite sur pied. Le choc qui s'est produit, minime du reste, se dissipe rapidement. Et le comportement est bientôt celui d'un animal sain.

Au bout d'un temps variable, qui est voisin de 25 jours, apparaissent les premiers troubles, qui deviennent vite importants. Il s'agit de paralysies. Essentiellement, ce sont des paraplégies avec les perturbations sphinctériennes, infectieuses générales qui les accompagnent, et aboutissant, au bout d'une semaine environ, à la mort, parfois au milieu de phénomènes d'extension des troubles moteurs.

Cette évolution et les manifestations morbides qui en marquent les étapes est assez proche de ce que nous avons vu plus haut. Il n'est pas nécessaire de revenir sur ces descriptions, qui ne présentent aucune particularité notable.

Voici quelques observations qui sont franchement démonstratives de ce que nous venons de dire.

OBSERVATION N° 27.

Un lapin est primo-infecté par voie veineuse, le 18 avril 1934, avec 1/100° de milligramme de bacilles bovins (souche B. 1). Il est surinfecté par la voie sous-arachnoïdienne, le 11 octobre 1934, avec 1/250° de milligramme de bacilles bovins (souche Veau).

Après l'injection sous-occipitale, l'animal est dyspnéique, reste immobile. Mais cet état est de courte durée et au bout de quelques instants, il a repris sa vitalité antérieure. On ne note rien d'anormal dans les premiers jours. Puis l'animal maigrit un peu vers le cinquième, sixième jour. Cet amaigrissement s'accroît lentement, puis rapidement. Et une paralysie d'installation très rapide se manifeste le vingt-quatrième jour après la surinfection, précédant d'un jour seulement la mort.

OBSERVATION N° 32.

Le 29 octobre 1934, ce lapin reçoit par la veine marginale de l'oreille, 1/25° de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée). Il est surinfecté par la voie rachidienne, le 6 décembre 1934, avec la même dose de la même souche.

Les premiers jours n'apportent aucune modification dans l'état du lapin. Mais bientôt le tableau change, et le vingt-huitième jour, il fait une paralysie du membre antérieur gauche.

L'amaigrissement en même temps devient vite considérable.

La mort survient peu après le trente-troisième jour.

OBSERVATION N° 48.

Cet animal est infecté le 22 juin 1935 par voie veineuse avec 1/1.000° de milligramme de bacilles bovins (souche B 23). — Vingt-sept jours plus tard, il est infecté par voie sous-occipitale avec 1/500° de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée).

L'évolution de la maladie est, ici, notablement plus les mêmes manifestations surviennent, et le soixante-

quatrième jour, la paraplégie est installée avec une prédominance sur le côté gauche.

La paralysie se complète vite, s'étend même, et l'état général devient de plus en plus mauvais.

La mort survient neuf jours plus tard.

OBSERVATION N° 50.

Cet animal est infecté et surinfecté comme le précédent, aux mêmes dates.

L'évolution est cependant beaucoup plus rapide, puisque dès le quatorzième jour, on pouvait noter la paralysie.

Cependant, il y a un point commun entre ces observations, c'est le temps qui s'est écoulé entre l'apparition de ce trouble moteur et la survenue de la mort, dix jours plus tard.

OBSERVATION N° 53.

Ce lapin est infecté comme les précédents, mais il est surinfecté avec 1/200^e de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée).

Les manifestations morbides sont encore comparables à celles des autres animaux; la paralysie survient le vingt-quatrième jour, et huit jours plus tard, l'animal est mort.

OBSERVATION N° 54.

L'infection et la surinfection se font comme pour le lapin n° 53.

On note, chez celui-ci, dès le dix-septième jour, de petits troubles moteurs au niveau des pattes postérieures. Il se relève difficilement quand on le projette sur le côté, à droite comme à gauche. Cependant, on ne peut pas encore parler de paralysie. Elle survient cependant le quarantième jour. La paralysie est vite franche, précédant la mort de dix jours.

Ces observations sont assez voisines. Et s'il n'y a pas toujours concordance entre les dates, il y a grande ressemblance entre les manifestations clini-

ques. Les troubles moteurs sont de premier plan. Les autres troubles sont importants également, mais restent cependant de second ordre; sauf, peut-être, l'amaigrissement, qui est assez souvent précoce, et s'accélère rapidement avec l'apparition des paralysies.

Comme nous l'avons fait plus haut, nous avons reporté sur le tableau suivant les principales dates d'apparition des paralysies. A côté, nous donnons les doses d'infection, et de surinfection. Et on se rend compte alors, une fois de plus, qu'il ne semble pas y avoir de rapport absolu entre le tableau clinique, les souches et les doses injectées. Cette affirmation n'est valable que pour des souches de virulences voisines. La date d'apparition des troubles moteurs est ordinairement modifiée; il en est de même pour la mort.

Numéros des observations	Primo-infection par voie veineuse		Nombre de jours entre l'infection et la surinfection	Surinfection par voie sous-occipitale		Nombre de jours entre l'infection et l'apparition des paralys. de la mort	
	Souches	Doses		Souches	Doses	paralys.	de la mort
27	B I	1/100 ^e	176	Veau	1/250 ^e	24	25
32	Vallée	1/25 ^e	33	Vallée	1/25 ^e	28	33
48	B 23	1/1.000 ^e	27	Vallée	1/500 ^e	64	73
50	B 23	1/1.000 ^e	27	Vallée	1/500 ^e	14	24
53	B 23	1/1.000 ^e	27	Vallée	1/200 ^e	24	32
54	B 23	1/1.000 ^e	27	Vallée	1/200 ^e	40	50

TABLEAU N° 8

MM. Boquet et Broca ont, eux aussi, réalisé de semblables infections et surinfections. Et, dans l'observation suivante, ils nous montrent que la dose de bacilles injectées, joue, peut-être, un rôle que nous

n'avons pas enregistré, pour notre part. Mais il est encore à noter que la surinfection a été faite avec un taux infiniment moindre que ceux que nous avons utilisés. Et cependant, la mort est survenue, bien que plus tardivement que dans nos observations.

OBSERVATION : Primo-infection par inoculation intra-veineuse de $1/1.000^{\circ}$ de bacilles bovins. Epreuve quatre mois plus tard, par inoculation sous-occipitale de $1/200.000^{\circ}$ de milligramme des mêmes germes.

Début de la paraplégie le cent dix-huitième jour après l'épreuve, ensuite paralysie complète et mort le cent quarante-huitième jour.

CAS PARTICULIERS

A côté de ces méningites avec paralysie, il y a place pour d'autres méningites de surinfection, évoluant sans troubles moteurs décelables. La mort n'y est pas plus tardive que dans les cas précédents. L'état général déclinant un peu d'abord, puis plus rapidement serait le seul témoin de la maladie. Et rien ne permettrait de suspecter la méningite, si des ponctions rachidiennes ne venaient la mettre en évidence.

Cependant, il y a lieu de noter que les animaux chez lesquels ces faits ont été observés, avaient reçu de fortes doses de bacilles par la voie veineuse.

Voici deux observations où la primo-infection fut faite avec $1/25^{\circ}$ de milligr. de bacilles bovins.

OBSERVATION N° 33.

Le 29 octobre 1934, ce lapin reçoit dans la veine marginale de l'oreille $1/25^{\circ}$ de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée). Son état est normal quand il est surinfecté, par voie rachidienne, le 6 décembre, soit 38 jours plus tard, avec $1/25^{\circ}$ de milligramme de la même souche.

Rien de notable ne mérite d'être mentionné dans son état général jusqu'au milieu du mois suivant. Il a une

réaction méningée certaine, mais son état s'est maintenu satisfaisant. Vers la mi-janvier, il maigrit, son état se modifie. Il meurt le 9 février, soixante-cinq jours après la surinfection. Jamais il n'a présenté de troubles paralytiques.

OBSERVATION N° 41.

Ce lapin est infecté, la première fois, par voie veineuse; le 12 février 1935, avec, lui aussi, 1/25° de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée). — Un mois plus tard, le 12 mars, il est surinfecté par voie sous-occipitale, avec 1/1.000° de milligramme de la même souche.

La survie est plus courte que pour l'animal précédent. Mais on ne remarque pas chez lui de nettes modifications de son état général. Il meurt le trentième jour après la surinfection, sans manifestation motrice au cours de la maladie.

Enfin, comme dans la primo-infection rachidienne, il existe des cas assez nombreux de mort de l'animal dans les premiers jours qui suivent la surinfection sous-occipitale. Cette mort est assez soudaine, sans troubles cliniques.

Voici un tableau où quelques-uns de ces cas sont représentés :

Numéros des observations	Primo-infection par voie veineuse		Nombre de jours entre l'infection et la surinfection	Surinfection par voie sous-occipitale		Nombre de jours entre la surinfection et la mort
	Souches	Doses		Doses	Souches	
37	Vallée	1/25°	30	Vallée	1/1.000°	1
26	Lap. H.	1/10.000°	173	Vallée	1/250°	1
49	B 23	1/1.000°	27	Vallée	1/500°	13
55	B 23	1/1.000°	27	Vallée	1/200°	5

TABLEAU N° 9

**B. — Primo-infection intra-veineuse ou sous-cutanée
et surinfection sous-occipitale
(Bacilles bovins atténués et autres bacilles)**

Les primo-infections peuvent se faire aussi avec d'autres germes, modifiés dans leur virulence. Cette infection peut être encore déterminée par la voie veineuse, ou par la voie sous-cutanée. La surinfection, elle aussi, peut être réalisée avec d'autres germes.

Les observations suivantes sont empruntées, pour la plupart, à MM. Boquet et Broca.

OBSERVATION N° I.

Primo-infection par inoculation sous-cutanée de 1 milligramme de bacilles bovins. Epreuve trois mois plus tard par inoculation sous-occipitale de 1/500.000^e des mêmes germes.

A) Début de la paraplégie le 32^e jour, extension et aggravation de la paralysie, cachexie, mort le 56^e jour.

B) Début de la paralysie le 30^e jour. Paralysie, cachexie progressive. Mort le 45^e jour.

C) Un lapin, surinfecté comme les précédents, est mort cachectique, 68 jours après l'épreuve, sans avoir présenté de paralysie.

OBSERVATION N° II.

Primo-infection par inoculation sous-cutanée de 1 milligramme de bacilles bovins. Epreuve 4 mois plus tard, par inoculation sous-occipitale de 1/400^e de bacilles aviaires.

A) Parésie du train postérieur 11 jours après l'épreuve. Paraplégie complète et parésie du membre antérieur gauche le 15^e jour. L'animal est sacrifié à l'agonie le 20^e jour.

B) Parésie du train postérieur 11 jours après l'épreuve. Paraplégie complète le 16^e jour, mort le 19^e jour.

OBSERVATION N° III.

Primo-infection par inoculation intra-veineuse de 1 milligramme de bacilles de type humain, peu virulent (souche RI de Trudeau). Surinfection deux mois plus tard par inoculation sous-occipitale de 1/500.000^e de milligramme de bacilles bovins.

Début de la paraplégie le 68^e jour. L'animal meurt cachectique et complètement paralysé le 77^e jour.

OBSERVATION N° IV.

Primo-infection par inoculation intra-veineuse de 1/1.000^e de milligramme de bacilles bovins. Epreuve quatre mois plus tard par inoculation sous-occipitale de 1/400^e de milligramme de bacilles aviaires.

Parésie du train postérieur 13 jours après l'épreuve. Paraplégie complète le 15^e jour.

OBSERVATION N° V.

Inoculation intra-veineuse de 10 milligrammes de bacilles bovins tués. Epreuve 60 jours plus tard, par inoculation sous-occipitale de 1/500.000^e de bacilles bovins (souche Vallée).

Paraplégie le 75^e jour. Mort le 77^e jour.

OBSERVATION N° 44.

Primo-infection veineuse le 12 octobre 1934, avec 15 milligrammes de B. C. G. Epreuve le 8 avril 1935, 115 jours, après l'infection veineuse avec 1/10.000^e de milligrammes de bacilles bovins (souche Vallée).

Apparition de troubles généraux, vers le 30^e jour ; l'amaigrissement surtout est net.

Paraplégie le 49^e jour. Mort le 58^e jour.

Nous venons de voir une série d'animaux infectés par voie veineuse, par voie sous-cutanée, par des

bacilles très divers. Ils furent surinfectés par voie sous-occipitale, avec des germes virulents, bovins le plus souvent, aviaires parfois. Les doses sont assez comparables et les résultats aussi.

Un grand nombre d'entre eux sont morts avec des paralysies, au milieu d'un tableau très comparable à celui que nous avons appris à connaître.

D'autres ont fait des réactions méningées indiscutables, et sont morts sans paralysie. Ces cas sont peu nombreux, nous n'en avons relevé que trois. On s'explique mal ces résultats. Plus haut, nous avons déjà noté des faits comparables, dans la primo-infection méningée, et nous sommes restés dans la même ignorance lorsque nous avons cherché à les expliquer.

Quelques-uns sont morts, tôt après l'injection sous-occipitale, et il semble qu'il faille faire intervenir, ici, le rôle du traumatisme méningé. Nous connaissons maintenant ces méningites traumatiques, et nous ne sommes plus surpris de voir survenir de tels accidents.

Dans ces observations, un facteur nouveau entre cependant en jeu. C'est le rôle de l'infection tuberculeuse générale. Et on peut se demander si la mort n'est pas due à cette tuberculose dont on a retrouvé le témoignage au niveau des poumons, ou du cerveau, par l'ensemencement.

Mais ces rares observations mises à part, il semble bien que la méningite évolue pour son propre compte, sans se soucier de la primo-infection. En effet, quel que fut le germe et sa virulence, toujours les résultats de l'injection sous-occipitale ont été comparables. Il paraît donc bien établi, à la suite de ces expériences, que la primo-infection ne détermine aucune immunité au niveau des méninges, qui restent aussi susceptibles en face de l'infection directe.

2° LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Il était indispensable de suivre par des ponctions répétées, l'évolution cytologique du liquide céphalo-rachidien, de ces méningites de surinfection. Nous en avons pratiqué, à des dates différentes, depuis le moment de la surinfection.

Il n'y a pas de modification bien particulière apportée dans le chiffre des éléments. L'infection première générale ne paraît avoir qu'un rôle bien petit sur cette cytologie. Et on ne peut s'empêcher d'établir un parallélisme entre elle et la clinique.

Un point particulier mérite cependant que l'on s'arrête un instant. C'est la fréquente, mais discrète hémorragie méningée, qui existe presque toujours au début de la surinfection. Ce fait n'est pas nouveau; les auteurs américains, nous l'avons vu, l'avaient déjà signalée, et nous l'avons retrouvée avec une remarquable constance. Cette hémorragie du début, discrète, répétons-le, nous a paru diminuer assez rapidement, mais elle réapparaît tardivement avec l'aggravation de l'état de l'animal. Et on décèle toujours du sang, en quantité assez notable, à la période terminale. C'est à ce moment que le liquide est épais, et coagule facilement, rendant difficile son examen.

ETUDE QUANTITATIVE

Du point de vue quantitatif, on note ici encore, une importante réaction cytologique dès le premier jour. Elle persiste peu et redevient intense, en même temps que la méningite évolue, après la phase d'incubation.

Les tracés que nous avons donnés sont encore vrais dans ces cas.

Numéros des obser- vations	Primo-infection tuberculeuse			Nombre de jours entre l'infection et la surinfection	Surinfection		sous-occipitale		
	Voie d'infection	Souches	Doses		Souches	Doses	des petits troubles moteurs	de la para- plégie d'apparition	de la mort
I A	s/cutanée	Bovine	1 milligr.	90	Bovine	1/500.000*		32	56
I B	s/cutanée	Bovine	1 milligr.	90	Bovine	1/500.000*		30	45
I C	s/cutanée	Bovine	1 milligr.	90	Bovine	1/500.000*			68
II A	s/cutanée	Bovine	1 milligr.	120	Aviaire	1/400*	11	15	20
II B	s/cutanée	Bovine	1 milligr.	120	Aviaire	1/400*	11	16	19
III	intra-vein.	Humaine	1 milligr.	60	Bovine	1/500.000*		68	77
IV	intra-vein.	Bovine	1/1.000* mgr.	120	Aviaire	1/400*	13	15	
V	intra-vein.	Bovine tuée	10 milligr.	60	Bovine	1/500.000*		75	77
44	intra-vein.	B. C. G.	15 milligr.	115	Bovine	1/10.000*		49	58

TABLEAU N° 10

Si l'on se rapporte aux travaux américains, on remarque que la réaction quantitative a toujours été comparable à celle que nous avons enregistrée. Très intense dans les premiers jours, elle diminue par la suite, disions-nous, pour s'accroître à nouveau ? Cependant, un fait particulier a été remarqué par ces auteurs. La réaction initiale qu'ils ont obtenue est extrême, atteignant 2.000, 5.000, 7.000 éléments. Jamais elle ne reprend par la suite ces chiffres considérables et reste, le plus souvent, aux environs de 200 à 300, sauf dans les cas exceptionnels où elle a dépassé 1.000, et même une fois 2.000. Dans ce dernier cas, il est vrai, on avait numéré près de 8.000 éléments le troisième jour. Pour notre part, dans aucune observation, nous n'avons enregistré des chiffres aussi considérables.

ETUDE QUALITATIVE

Du point de vue qualitatif, on retrouve, ici aussi, les modifications que nous connaissons. Au début, le premier jour, la réaction est à franche prédominance éosino-amphophile, mais ce stade est éphémère ; et, dans nos observations, dès le deuxième jour, on pouvait noter une réaction lymphocytaire presque pure. Certes, il y avait encore quelques mononucléaires, quelques polynucléaires, mais en proportion infime, presque négligeable. Il va sans dire que, presque toujours, ces éléments que nous n'avons pu classer, peut-être produits de lyses plus ou moins nettes, ont été retrouvés en quantité souvent notable.

Cette courbe montre nettement qu'il n'existe pas de vrai rapport entre la réaction des méninges à l'injection surinfectante, et la réaction des autres séreuses, du péritoine en particulier. Un seul point cependant est voisin, c'est la précocité et l'intensité de la réaction lymphocytaire. R. Laporte et Gaigninsky l'ont bien noté dans leur étude sur la cytologie de l'exsudat péritonéal dans l'infection et dans la

surinfection tuberculeuse du cobaye. Mais la réaction méningée ne s'accompagne pas de notable mononucléose, comme la réaction péritonéale, et elle est pratiquement purement lymphocytaire. Rappelons

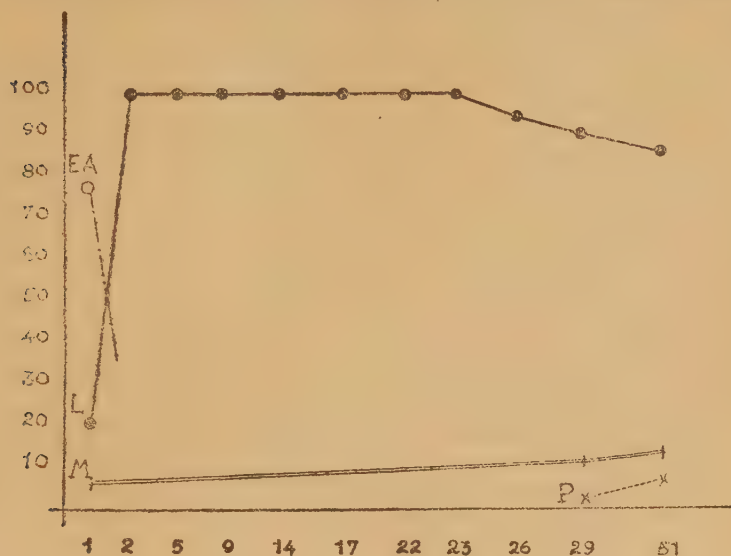


TABLEAU N° 11

encore le nombre important des éléments difficiles à classer, à cause de leur destruction, de leur lyse plus ou moins importante. Et à leur propos, on peut à nouveau écrire, ce que nous disions plus haut : dans l'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien de la méningite tuberculeuse expérimentale, il ne faut pas chercher davantage que dans une semblable étude au cours des méningites aiguës ou subaiguës.

3° ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Il serait normal, pour suivre le plan de travail que nous nous sommes proposé, de voir maintenant

les lésions que la surinfection détermine au niveau des méninges. Mais ce que l'on pourrait dire de l'anatomie pathologique de la surinfection, serait exactement superposable à ce que nous avons dit plus haut, pour la primo-infection.

Il n'existe, en effet, aucune modification nouvelle, et il n'est pas possible, sur le simple aspect anatomique, de dire s'il s'agit d'une méningite de primo-infection ou de surinfection. Rien ne les différencie. Les lésions macroscopiques, les lésions microscopiques, sont les mêmes.

Et la recherche des bacilles dans ces tissus a donné les mêmes résultats, franchement positifs, que nous connaissons.

Les autres viscères examinés après l'autopsie se sont montrés, assez souvent, indemnes de tuberculose, macroscopiquement du moins. Cependant, les observations où les granulations tuberculeuses étaient décelables, ont été moins rares que lors des primo-infections méningées.

Plusieurs fois déjà, nous avons dit que MM. Boquet et Broca avaient inoculé avec succès des fragments broyés de ces viscères.

4° ETUDE COMPARATIVE DE L'INFECTION ET DE LA SURINFECTION MENINGEE APRES INFECTION GENERALE

Lorsque l'on met côte à côte les résultats obtenus par la primo-infection tuberculeuse, et ceux que nous venons de voir au cours de la surinfection, après infection initiale générale, on est surpris du peu de dissemblance qui existe entre les dates et les qualités des manifestations cliniques, entre les diverses réponses données par l'examen du liquide céphalo-rachidien.

Numéros des obser- vations	Primo-infection tuberculeuse				Surinfection sous-occipitale		Nombre de jours entre la surinfection et l'apparition de la mort
	Voie d'infection	Souches	Doses	Nombre de jours entre l'infection et la surinfection	Souches	Doses	
27	Intra-vein.	B I	1/100°	176	Veau	1/250°	24
32	Intra-vein.	Vallée	1/25°	38	Vallée	1/250°	28
48	Intra-vein.	B 23	1/1.000°	27	Vallée	1/500°	64
50	Intra-vein.	B 23	1/1.000°	27	Vallée	1/500°	14
53	Intra-vein.	B 23	1/1.000°	27	Vallée	1/200°	24
54	Intra-vein.	B 23	1/1.000°	27	Vallée	1/200°	40
I A	Sous-cutanée	Bovine	1 milligr.	90	Bovine	1/500.000°	32
II A	Sous-cutanée	Bovine	1 milligr.	120	Aviaire	1/400°	15
V	Intra-vein.	Bovine tuée	10 milligr.	60	Bovine	1/500.000°	75
44	Intra-vein.	B. C. G.	15 milligr.	115	Bovine	1/10.000°	49

TABEAU N° 12

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Cliniquement, la date d'apparition des paralysies, la durée de ces troubles, et la survie, sont très comparables, quels que soient le germe et le mode de son introduction dans l'organisme, pour la primo-infection tuberculeuse.

Dans les tableaux n^{os} 12 et 13, nous avons mis les dates de paralysie et de mort, dans des cas de surinfection et de primo-infection.

Il y a donc peu d'action de la primo-infection générale sur l'évolution de la méningite créée par l'infection directe.

Numéros des observations	Souches	Doses	Nombre de jours entre l'infection et l'apparition des paralysies		de la mort
29	Veau	1/250°	29		32
43	Vallée	1/1.000°	38		44
51	Vallée	1/500°	24		29
56	Vallée	1/200°			24
57	Vallée	1/200°	19		26
64	G 12	1/500°	19		22
65	G 12	1/500°	19		20
a	V. D.	1/1.000°	19		25
c	V. D.	1/10°	15		17
x	S. C.	1/100°	18		23

TABLEAU N^o 13

LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

L'examen du liquide céphalo-rachidien n'apporte, lui aussi, que peu de différence dans l'un et l'autre cas.

Si l'on veut bien se reporter aux courbes que nous avons tracées plus haut, il sera facile de voir qu'elles sont très proches l'une de l'autre. Il faut cependant noter la plus grande précocité, et la plus grande intensité de la réaction lymphocytaire dans la méningite de surinfection. Hormis ce fait, rien de remarquable ne peut être mis en évidence.

Dans l'une et l'autre infection, il existe des méningites mortelles, sans paralysies cliniquement décelables.

Ces résultats corroborent absolument ceux qu'ont obtenus Boquet et Broca. Ils sont à peine différents de ceux que Villard B. Soper et Moriss Dworsky rappellent dans leur travail. Et la conclusion de cette partie ne peut être que ce qu'écrivent Boquet et Broca : « Opérant sur des animaux préparés depuis plusieurs semaines par une inoculation sous-cutanée de 3 à 4 milligr. de bacilles humains, W. B. Soper et Dworsky n'ont pas constaté d'autres différences, entre les lapins témoins et les lapins surinfectés avec de fortes doses de bacilles bovins (1/2 milligr.), qu'une incubation un peu plus courte chez les seconds. Par contre, les lapins surinfectés par des doses moyennes ou faibles (1/2.000° à 1/400° de milligr.), ont succombé beaucoup plus tard que les témoins. Enfin, des essais plus récents ont montré à Soper et Dworsky que des lapins vaccinés par des bacilles morts (5 milligr.), ou par des bacilles humains vivants (5 milligr.), inoculés sous la peau, ne présentent généralement aucun symptôme de méningite après l'inoculation sous-arachnoïdienne d'une dose minime de bacilles virulents, alors même que cette surinfection entraîne la production de lésions pulmonaires et intestinales. »

Nous n'avons pas réalisé ces dernières expériences.

Il semble qu'il existe une nette indépendance dans l'évolution de la lésion méningée, et dans celle de la tuberculose inoculée par voie générale, la méningite tuberculeuse évolue vite et entraîne les paralysies et

la mort avant que se manifestent les troubles morbides dus au bacille de Koch introduit par les autres voies. Mais à l'inverse, il semble aussi qu'il y ait, dans la règle, une barrière au niveau des méninges, et que la tuberculose générale de l'organisme ne détermine pas, ou du moins, d'une façon rarissime, une tuberculose méningée.

En ceci, l'expérimentation reste loin de la réalité clinique, et ne permet pas d'expliquer les causes d'apparition d'une telle affection chez les sujets à tuberculose discrète et peu évolutive.

CHAPITRE II

INFECTION SOUS-OCCIPITALE ET SURINFECTION INTRA-VEINEUSE

Il est nécessaire de rechercher cependant si l'infection sous-occipitale tuberculeuse et curable, dont nous connaissons des exemples, pouvait être aggravée, et si une méningite mortelle pouvait être déclenchée par l'infection tuberculeuse générale.

Dans les essais que nous avons faits, il a été manifeste, que la méningite curable, ayant guéri, n'a subi aucune reviviscence à cause de l'infection générale. Et les lapins qui ont fait l'objet de ces recherches sont morts avec d'importantes lésions tuberculeuses viscérales, comme les témoins infectés le même jour. Les examens répétés du liquide céphalo-rachidien n'ont jamais permis de déceler la moindre réaction pathologique, une fois terminée la méningite curable.

OBSERVATION N° 62.

Le lapin est infecté par voie sous-occipitale, avec 1/500° de milligramme de bacilles humains (souche M 6).

L'animal fait une méningite se traduisant essentiellement par une vive réaction cytologique, mais sans troubles moteurs. Néanmoins, la guérison survint totale, tant cliniquement que biologiquement.

Soixante-treize jours après la primo-infection, l'animal est surinfecté avec 1/500° de milligramme de bacilles bovins (souche G 12).

Les manifestations morbides qui survinrent furent faites essentiellement de troubles généraux; amaigrissement, diarrhée, inappétence. Pas de signes méningés.

La mort se manifesta 64 jours après la surinfection intra-veineuse. L'animal était porteur de manifestes lésions tuberculeuses des viscères.

Les méninges ne semblent donc pas avoir acquis une sensibilité particulière au bacille de Koch.

Et une fois de plus ici, tend à s'accréditer cette notion d'une barrière méningée pour l'infection de dehors en dedans, de l'organisme vers les méninges. Certes, ce n'est pas là une règle formelle (observation de H. Baruk et I. Bertrand), mais elle paraît souvent vraie.

L'absence de méningite n'exempte pas les centres nerveux de tuberculisation. Lesensemencements de cerveaux sont assez souvent positifs, et Boquet et Broca en ont donné maintes preuves.

CHAPITRE III

INFECTION SOUS-OCCIPITALE ET SURINFECTION SOUS-OCCIPITALE

Il était également permis de se demander si le fait de faire une surinfection par la même voie rachidienne que la primo-infection ne permettait pas de déceler une réaction différente, qu'un certain degré d'immunité ait été acquis par la première infection méningée, ou, au contraire, qu'elle détermine une sursensibilité.

Pour faire cette recherche, nous avons infecté des animaux, par la voie sous-occipitale, avec des germes peu virulents (bacilles humains, B. C. G.). Ils ont fait une méningite discrète et curable, méningite dont on a pu suivre l'évolution par des rachicentèses et l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien.

Les animaux ont guéri de cette méningite, ils se sont presque toujours comportés comme des sujets normaux, sauf pendant une courte période.

Deux à trois mois plus tard, au moins, alors que la guérison semblait certaine et durable, alors qu'il n'y avait plus d'anomalie du liquide céphalo-rachidien, ils ont été surinfectés avec des germes virulents, des bacilles bovins.

ALLURE CLINIQUE

Les manifestations cliniques ne présentent pas, dans ces cas, de bien grandes particularités. Tantôt,

et le plus souvent des paralysies s'installent avec le cortège habituel des troubles généraux, faits surtout d'amaigrissement, de diarrhée. Tantôt la mort survient sans que l'on puisse noter de troubles moteurs, mais au milieu d'intenses manifestations générales.

Il ne semble pas que l'allure clinique diffère nettement du tableau ordinairement noté lors de la primo-infection avec des germes virulents. Les dates d'apparition de ces troubles, la durée de la survie, en sont assez semblables.

CYTOLOGIE RACHIDIENNE

C'est surtout dans l'examen du liquide céphalo-rachidien que l'on note des modifications.

Le nombre des éléments est vite assez élevé, et s'accroît jusqu'à la mort, sans être passé par le stade de diminution que l'on observe ordinairement après la réaction initiale « traumatique ».

C'est ainsi que l'on a noté, le plus ordinairement, des chiffres tels que ceux-ci :

OBSERVATION N° 61.

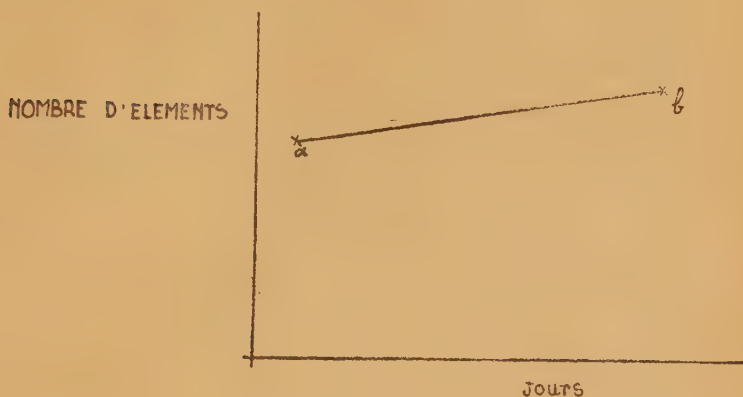
Le lendemain de la surinfection : 1.120 éléments; sept jours plus tard : 1.241 éléments.

OBSERVATION N° 63.

Cinq jours après la surinjection sous-occipitale : 950 leucocytes; dix-neuf jours plus tard : 920 éléments; et vingt-cinq jours après : 1.434 éléments nucléés par mm³.

Dans la courbe ci-dessous, nous avons schématisé l'allure croissante du nombre des éléments. Il est intéressant de la comparer aux courbes que nous avons données précédemment.

Contrairement à ce que nous avons appris à connaître, la courbe ne fait que croître sans connaître ce stade de fléchissement qui existe lors de la méningite de primo-inoculation.



COURBE IV

Mais la qualité de la formule se trouve aussi modifiée. Normalement on s'attendait à trouver une réaction précoce polynucléaire éosino-amphophile, puis une intense lymphocytose. En fait, les formules sont différentes, et les éléments mononucléés prédominent au début d'importante façon (90 % dans un cas). Ces cellules, assez grandes, sont comparables à celles que nous avons décrites, et pour lesquelles nous nous sommes posé la question de savoir si elles étaient endothéloïdes, si elles étaient d'origine sanguine, ou simplement dues à une modification des lymphocytes.

Quoi qu'il en soit, cette poussée mononucléée, est suivie d'une lymphocytose, dont la courbe est ascendante et prédomine de beaucoup les autres éléments, pendant toute l'évolution de la maladie.

En somme, il paraît que cette anomalie dans la cytologie du liquide céphalo-rachidien, reste le seul

élément de différenciation. Cliniquement, aucune modification ne mérite d'être retenue.

Pourtant, nous croyons nécessaire de faire des réserves pour deux observations personnelles.

OBSERVATION N° 20.

Le lapin est primo-infecté par la voie sous-occipitale, le 7 mai 1934, avec 5 milligrammes de B. C. G.

Il fait, au bout de quelques jours, une courte réaction méningée qui disparaît et laisse l'animal en parfaite santé.

Un an plus tard, exactement 336 jours, le 8 avril 1935, on surinfecte cet animal par la même voie avec 1/1.000° de milligramme de bacilles bovins (souche Vallée). (Notons tout de suite que les témoins inoculés ce jour avec cette souche sont morts dans les conditions habituelles de primo-infection.)

A partir de cette surinfection, cet animal est suivi régulièrement cliniquement et biologiquement.

Cliniquement, pendant un mois et demi environ, on ne note rien de particulier. A partir de ce moment, l'animal maigrit, devient anorexique et meurt le 66° jour après la surinfection. Jamais il n'a eu de paralysie.

L'examen du liquide céphalo-rachidien a donné d'abord une importante réaction, à 270 Eléments le deuxième jour de la surinfection. Cette réaction s'est atténuée pour retomber à 52, puis 16 Eléments. A cette réaction initiale en a fait suite une autre, importante à 348 leucocytes, un mois et demi après l'injection surinfectante. Il est à noter que c'est aussi la date à laquelle commencent les troubles généraux. Mais cet état de chose est assez bref, le nombre des cellules baisse et redevient normal, de telle sorte que le liquide est clair et nullement anormal, la veille de la mort de l'animal.

Les leucocytes étaient faits presque uniquement de lymphocytes, et ceci, dès le deuxième jour. Il n'y a pas eu de réaction éosino-amphobile ou mononucléaire appréciable.

L'autopsie montre une tuberculose viscérale, essentiellement pulmonaire. Mais surtout l'examen anatomique du système nerveux a montré les lésions habituelles de la tuberculose des méninges, avec présence de bacilles de Koch.

Nous avons tenu à signaler cette observation; nous ne pouvons nous l'expliquer, mais elle est bien curieuse et méritait d'être relatée. Elle montre peut-être qu'une certaine immunité est acquise par les méninges, lors de la primo-inoculation. En effet, l'animal n'est pas mort de méningite, il a fait, c'est indiscutable, une méningite curable, et il est mort de tuberculose générale, alors que ses congénères témoins ont fait une méningite tuberculeuse dont ils sont morts (1).

L'autre observation est un peu différente. Elle concerne un chien.

OBSERVATION N° 83.

Ce chien pèse 12 kgs 100, il est infecté par la voie sous-occipitale avec 1/50^e de milligrammes de bacilles bovins (souche bovine I).

La réaction méningée qu'il présente reste assez discrète. Son état général ne paraît pas modifié d'une façon notable.

Quatre-vingt-douze jours après l'infection, il est surinfecté par la même voie avec 1/25^e de milligramme de bacilles bovins (souche Van Deinse).

(Un témoin est fait parallèlement et meurt en 15 jours,

(1) De cette observation, nous croyons intéressant de rapprocher la suivante :

Observation N° 86. — Un chien de 8 kil. 500 est anesthésié par injection d'évipan. On lui injecte, par la voie sous-occipitale, 10 milligrammes de B. C. G.

Quelques malaises sont observés les jours suivants, avec même petite impotence des pattes postérieures. Ces troubles sont de courte durée et l'état de santé antérieur revient vite: le poids augmente, l'animal est entraîné et mange avec appétit.

Cent vingt jours après la primo-infection, surinfection sous-occipitale avec 1/25^e de milligramme de bacilles humains (souche Cr 8).

(Un témoin, infecté en même temps, meurt au bout de 41 jours. avec des troubles paralytiques peu intenses.)

Le comportement de l'animal reste satisfaisant après une courte période de malaise.

Cinquante-trois jours après la surinfection, au cours d'une tentative de ponction sous-occipitale, l'animal est tué.

Il était en parfaite santé : son poids s'était élevé. Cliniquement, il n'avait aucune manifestation méningée ou motrice.

La mort trop précoce de cet animal ne permet pas de s'appuyer d'une façon formelle sur cette observation, mais elle se rapporte à celles que nous venons de montrer.

avec amaigrissement, mauvais état général et troubles moteurs.)

L'injection surinfectante détermine un choc considérable. Quand l'animal se réveille de l'anesthésie au chloralose il est quadriplégique, ne peut relever la tête; il a une rétention d'urine et semble ne plus pouvoir manger. Il est laissé comme mort. Cet état subsiste cependant le lendemain, et ce n'est que le surlendemain qu'une amélioration se produit, amélioration très franche et considérable. Le chien se nourrit, se meut un peu et n'est plus en rétention. La situation devient de jour en jour plus favorable, et bientôt il ne subsiste plus aucun trouble.

Cent jours après, l'animal va bien, il est joueur et ne paraît pas souffrir.

Ces deux observations sont intéressantes à rapprocher. Dans la première, il existait peut-être une certaine immunité méningée. Dans la seconde, un choc très considérable s'est produit, et la méningite de surinfection n'est jamais apparue. N'y a-t-il pas là un phénomène de Koch méningé. Mais ce fait unique ne permet pas de conclure encore sur de si faibles documents.

Sans revenir sur la question de savoir s'il existe un phénomène de Koch méningé et à laquelle nous croyons avoir répondu par la négative, avec une petite réserve cependant, pour ce qui concerne la surinfection sous-occipitale, il semble que l'on peut affirmer que la « méningite de surinfection évolue presque dans les mêmes délais que la méningite de primo-infection; elle se traduit, en outre, par des symptômes identiques, et se termine également par la mort. Les résultats obtenus montrent que les méninges restent réceptives aux bacilles de Koch, alors même que les animaux éprouvés sont porteurs, depuis plusieurs mois, de foyers tuberculeux pulmonaires ou autres ». (Boquet et Broca).

CONCLUSIONS

De cette étude de l'infection tuberculeuse des méninges, on peut tirer les conclusions suivantes :

I. — On n'a pas réussi, dans l'état actuel de nos connaissances, à réaliser une méningite tuberculeuse en infectant les animaux de laboratoire par la voie sous-cutanée ou intra-veineuse.

II. — Par contre, cette méningite est facile à déterminer, lorsque l'injection de bacilles est faite directement, par la voie sous-arachnoïdienne.

III. — Cliniquement, ce sont les troubles moteurs qui sont au premier plan, en particulier chez le lapin. Ils consistent en paralysies, et surtout en paraplégies. D'autres manifestations leur font cortège, qui sont essentiellement dominées par l'amaigrissement.

IV. — Dans l'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien, on note que :

A) Ordinairement, le nombre des éléments nucléés est d'emblée important, mais il baisse peu à peu. La courbe leucocytaire s'élève alors à nouveau, et croît jusqu'à la mort, dans les formes à échéance fatale. Dans certains cas, la guérison peut survenir, le nombre des éléments baisse une fois encore, et revient à la normale, en même temps que la guérison s'affirme.

B) La réaction cytologique du liquide céphalo-rachidien est essentiellement lymphocytaire. Cependant, au début, il existe habituellement un chiffre

notable de cellules éosino-amphophiles. Le stade initial est éphémère, et vite le nombre des lymphocytes devient prédominant, sinon exclusif.

C) La réaction initiale, très importante, répond, semble-t-il, à la méningite traumatique que réalisent la soustraction du liquide céphalo-rachidien, puis l'injection d'un nouveau produit, par la dépression, puis la surpression que détermine cette manœuvre, au niveau des espaces sous-arachnoïdiens.

V. — Il y a peu de lésions macroscopiques, en dehors de la congestion vasculaire. Les lésions microscopiques ne présentent pas de particularités spéciales; elles consistent en :

A) Epaississement méningé;

B) Richesse et dilatation des vaisseaux des méninges;

C) Manchon leucocytaire périvasculaire;

D) Réaction à lymphocytes, mais surtout à grandes cellules « épithéloïdes »; on ne peut mettre en évidence des follicules tuberculeux typiques, on ne décèle pas de zones caséifiées;

E) Dans le tissu nerveux, on retrouve des périvascularites.

Enfin, les bacilles de Koch sont nombreux dans ces infiltrats méningés.

On ne retrouve pas, habituellement, de lésions macroscopiques des autres viscères.

VI. — Chez un animal déjà infecté par voie générale, la surinfection sous-occipitale évolue comme une simple primo-infection sous-occipitale.

VII. — Chez un animal ayant reçu une injection sous-arachnoïdienne de bacilles peu virulents, une surinfection, par voie générale, revêt l'allure d'une tuberculose banale de primo-infection.

VIII. — Après infection sous-occipitale par des

germes peu virulents, une nouvelle inoculation sous-arachnoïdienne donne une méningite évoluant comme chez un animal neuf.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de véritable phénomène de Koch méningé.

Vu :

le Doyen,

ROUSSY

Vu :

le Président de la thèse

ROBERT DEBRÉ

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (E. C.) et LOEPER (M.). — Examen du liquide céphalo-rachidien. (*Gaz. Hebd. de Méd. et Chir.*, 21 juillet 1901.)
- ADANT (M.). — Etude immunologique du liquide céphalo-rachidien. (*Soc. de Biol.*, 4 mai 1935.)
- ARMAND-DELILLE (P.-F.). — Méningite spinale plastique expérimentale par le poison caséifiant du bacille de Koch. (*Soc. de Biol.*, 19 octobre 1901.)
- ARMAND-DELILLE (P.-F.). — Méningite spinale plastique expérimentale par le poison sclérosant du bacille de Koch. (*Soc. de Biol.*, 21 décembre 1901.)
- ARMAND-DELILLE (P.-F.). — Réactions des méninges à certains poisons du bacille de Koch humain. Recherches expérimentales. (*Arch. de Méd. Expér.*, mai 1902.)
- ARMAND-DELILLE (P.-F.). — De la réaction plastique des méninges aux bacilles pseudo-tuberculeux et à leur extrait éthéré. (*Soc. de Biol.*, 12 juillet 1902.)
- ARMAND-DELILLE (P.-F.). — Méningite spinale plastique expérimentale par l'extrait éthéré d'un bacille pseudo-tuberculeux. (*Soc. de Biol.*, 12 juillet 1902.)
- ARMAND-DELILLE (P.-F.). — De la réaction plastique des méninges aux bacilles pseudo-tuberculeux. (*Soc. de Biol.*, 12 juillet 1902.)
- ARMAND-DELILLE (P.-F.). — Toxicité intra-cérébrale pour le cobaye tuberculeux du liquide céphalo-rachidien dans la méningite tuberculeuse. (*Soc. de Biol.*, 26 juillet 1902.)
- ARMAND-DELILLE (P.-F.). — Du mode d'action sur les méninges des poisons locaux du bacille de Koch. (*Soc. de Biol.*, 26 juillet 1902.)

- ARMAND-DELILLE (P.-F.). — Rôle des poisons du bacille tuberculeux dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose des centres nerveux (étude expérimentale et anatomo-pathologique). (*Thèse*, Paris 1903.)
- AUSTRIAN (C. R.). — Experimental tuberculous meningitis. (*Bul. Johns Hopkins Hosp.*, 1916.)
- BABINSKI et NAGEOTTE. — Contribution à l'étude du cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien dans les affections nerveuses. (*Soc. Med. des Hôp.*, 1901.)
- BARJON (F.) et CADE (A.). — Note sur la cytologie du liquide céphalo-rachidien dans les méningites tuberculeuses. (*Bul. de la Soc. Med. des Hôp. de Lyon*, 1902.)
- BARUK (H.) et BERTRAND (I.). — Méningite tuberculeuse expérimentale précédée d'un accès cataleptique et réalisée par l'injection sous-cutanée à un cobaye allergique du liquide céphalo-rachidien d'un dément précoce. (*Soc. de Biol.*, 21 janvier 1933.)
- BARUK (H.), BIDERMAN et ALBANE. — Tuberculose et démence précoce : recherches expérimentales. Epilepsie. Catatonie expérimentale et ulcérations locales (phénomène de Koch) après injections à des cobayes allergiques du liquide céphalo-rachidien de déments précoces. (*Soc. Médico-Psychologique*, 28 novembre 1932.)
- BESSEMANS (A.) et ASAERT (L.). — Appareil de contention pour la ponction cérébro-spinale chez le lapin. (*Revue Belge des Sciences Méd.*, juin-juillet 1932.)
- BEZANÇON (F.) et DE SERBONNES. — Réinfection à doses massives, par voie sous-cutanée et par voie intratrachéale. (*Progrès Médical*, 1912.)
- BEZANÇON (F.) et DE SERBONNES. — Surinfection tuberculeuse expérimentale du cobaye; étude des phénomènes allergiques cutanés et pulmonaires. (*Ann. de Méd.*, 1914.)
- BICKEL. — Evolution du liquide céphalo-rachidien dans une méningite tuberculeuse guérie. (*Revue Méd. de la Suisse Romande*, décembre 1922.)
- BOQUET (A.). — Remarques à propos d'un bacille acido-résistant. (*Soc. de Biol.*, 17 novembre 1934.)

- BOQUET (A.) et BROCA (R.). — Recherches expérimentales sur la méningite tuberculeuse. (*Ann. de l'I. P.*, juillet 1935.)
- BOQUET (A.) et LAPORTE (R.). — Infection tuberculeuse pleurale. (*Soc. de Biol.*, 23 février 1935.)
- BOQUET (A.) et LAPORTE (R.). — Surinfection tuberculeuse pleurale. (*Soc. de Biol.*, 30 mars 1935.)
- BOQUET (A.) et LAPORTE (R.). — Identification des bacilles tuberculeux humains et bovins par l'inoculation intra-pleurale au lapin. (*Soc. de Biol.*, 20 juillet 1935.)
- BOQUET (A.) et LAPORTE (R.). — Tuberculose osseuse et osteo-articulaire expérimentale chez le lapin. (*Revue de la Tub.*, avril 1936.)
- BORREL (A.). — Action de la tuberculine de certains poisons bactériens sur le cobaye sain ou tuberculeux par inoculation sous-cutanée ou intra-cérébrale. (*Soc. de Biol.*, avril 1900.)
- BURN (C. G.) and FINLEY (KNOX H.). — The rôle of hypersensitivity in the production of experimental meningitis. Experimental meningitis in tuberculous animals. (*Journ. of Exper. Med.*, 1932.)
- CARCK. — Le liquide céphalo-rachidien dans la méningite tuberculeuse. (*Edimburg Med. Journ.*, mars 1935.)
- CESTAN (M.) et PERES. — La méningite par l'auto-réinjection du liquide céphalo-rachidien. (*Le Sud Médical et Chirurgical*, 15 avril 1927.)
- CHALIER (J.) et ETIENNE-MARTIN (P.). — Le monocyte dans le liquide céphalo-rachidien au cours des états méningés aigus. (*Presse Médicale*, 16 novembre 1935.)
- COMBY (J.). — Traité des Maladies de l'Enfance, 1928.
- DEBRE (R.) et BONNET (H.). — La surinfection tuberculeuse expérimentale. Immunité de réinfection. Immunité de surinfection. (*Journ. Med. Fr.*, septembre 1922.)
- DEBRE (R.), MARIE (J.) et BERNARD PICHON (A.). — La méningite hérédo-syphilitique subaiguë évolutive

de l'enfant, simulant la méningite tuberculeuse.
(*Rev. Fr. de Pédiatrie*, 1936.)

DEBRE (R.) et PERRAULT. — La dispersion du bacille de Koch, jugée par l'étude bactériologique et histologique des organes et tissus prélevés post-mortem. Résultats obtenus chez le tuberculeux pulmonaire adulte. (*Soc. de Biol.*, janvier 1935.)

DEBRE (R.) et PERRAULT. — La dispersion du bacille de Koch, jugée par l'étude bactériologique et histologique des organes et tissus prélevés post-mortem. Résultats obtenus chez le nourrisson issu de parents tuberculeux et chez les nourrissons atteints de lésions initiales de tuberculose. (*Soc. de Biol.*, janvier 1935.)

DOMINICI (M.). — Les origines du polynucléaire ordinaire du sang des mammifères. (*Soc. de Biol.*, octobre 1901.)

DOMINICI (M.). — Macrophages et cellules conjonctives. (*Soc. de Biol.*, octobre 1901.)

FELDMANN (W. H.). — Experimental tuberculosis by intracerebral inoculation. (*The American Rev. Of Tub.*, 1930.)

FLATEAU. — Réactions des méninges contre la tuberculose. (*Encéphale*, juillet 1921.)

FOLKE HENSCHEN. — Encephalomalacie de nature tuberculeuse. (*Act. Med. Scand.*, Stockholm 1932.)

FORGUE (E.) et BASSET (A.). — La rachi-anesthésie, 1930.

GIRARD (J.). — Remarques sur la cytologie du liquide céphalo-rachidien. (*Gaz. Med. de Picardie*, octobre 1932.)

JOLLY (J.). — Traité technique d'hématologie, 1923.

JOUSSET (A.). — L'avenir des tuberculoses méningées. (*Soc. Med. des Hôp.*, juin 1932.)

JOUSSET (Mme A.). — Etude et traitement de la méningite tuberculeuse. (*Thèse*, Paris 1933.)

KASAHARA (M.). — The production of tuberculous meningitis in the rabbit and the changes in its cerebrospinal fluid. (*Amer. Journ. Disease* (Chicago), mai 1924.)

- KORTEWEG (R.). — La genèse de la méningite tuberculeuse. (*Ann. d'Anat. Path. norm. Med. Chirc.*, juin 1927.)
- KREY (H.). — Recherches cytologiques sur le liquide céphalo-rachidien après irritation mécanique. (*Med. Klin. Wich.*, novembre 1925.)
- LAPORTE (R.) et GAIGINSKY (A.). — Cytologie de l'exsudat péritonéal dans l'infection et dans la surinfection tuberculeuse du cobaye. (*Soc. de Biol.*, 8 décembre 1934.)
- LAPORTE (R.) et GAIGINSKY (A.). — Réactions cytologiques du péritoine aux bacilles tuberculeux morts et réactions péritonéales de surinfection des cobayes sensibilisés par des germes tués. (*Soc. de Biol.*, mars 1935.)
- LAIGNEL-LAVASTINE (M.). — Recherches histologiques sur l'écorce cérébrale des tuberculeux. (*Revue de Med.*, mars 1906.)
- LAIGNEL-LAVESTINE (M.) et LIBER (A. F.). — Contributions à l'histopathologie de la méningo-encéphalite tuberculeuse. (*L'Encéphale*, février et mars 1936.)
- LHERMITTE (J.). — Etude histologique de la meningo-encéphalite tuberculeuse. (*Rev. Neur.*, 1910.)
- LIEBERMEISTER (D.). — Pleuritis meningitis und peritonis in des Verschiedenen stadien der tuberkulose. (*Beitr. z. Klin. d. Tuberk.*, septembre 1926.)
- MANWARING (W. N.), WILFRED (H.). — The effects of subdural injections of leucocytes on the development and course of meningitis, experimental tuberculous. (*Jours. of Exp. Med.*, 1913.)
- MARFAN (A. B.). — Clinique des maladies de la première enfance, 1928.
- MARTIN (L.). — Méningite tuberculeuse expérimentale. (*Soc. de Biol.*, mars 1898.)
- MARTIN L. et VAUDREMER (A.). — Etudes sur la pathologie de la méningite tuberculeuse. (*Soc. de Biol.*, novembre 1898.)
- MESTREZAT (W.). — Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. (*Thèse*, Montpellier 1911.)

- MESTREZAT (W.). — Sémiologie du liquide céphalo-rachidien dans les infections sous-arachnoïdiennes. (*Ann. de l'I. P.*, 1924.)
- NAGEOTTE et LEVY-VALENSI. — Les limites de la lymphocytose physiologique du liquide céphalo-rachidien. (*Soc. de Biol.*, décembre 1907.)
- NORDMAN. — Méningite tuberculeuse à polynucléaires. (*Loire Médicale*, mai 1931.)
- OSTERTAG. — Valeur diagnostique de la cytologie du liquide céphalo-rachidien. (*Klin. Vochen.*, mai 1932.)
- PARAF (J.). — Méningite tuberculeuse de l'adulte. (*L'Hôpital*, juillet 1931.)
- PARAF (J.). — L'immunité au cours de la tuberculose (Etude expérimentale et clinique), Masson 1935.
- PÉRON (A.). — Recherches sur la tuberculose des méninges. (*Arch. Gén. de Med.*, octobre-novembre 1898.)
- RICH (A. R.) et CORDOCK (H. Mac.). — The pathogenesis of tuberculous meningitis. (*Bull Johns Hopkins Hosp.*, 1933.)
- RICHEL (C.) et ROUX (J.-C.). — Méningite tuberculeuse expérimentale et son traitement par la zomothérapie. (*Soc. de Biol.*, juin 1901.)
- RISER et MERIEL (P.). — Anomalies du syndrome humoral de la méningite tuberculeuse; syndrome hémorragique, polynucléaires, méningites associées. (*Gaz. des Hôp.*, 1926.)
- RIST (E.), KINDBERG et ROLLAND. — Etude sur la réinfection tuberculeuse. (*Ann. de Med.*, mars-avril 1914.)
- RIST (E.) et ROLLAND. — Etude sur la réinfection tuberculeuse, la réinfection cutanée et le phénomène de Koch. (*Ann. de Med.*, 1914.)
- ROBIN (V.), BRION (A.) et GUGUEN (A.). — Sur l'innocuité du B. C. G. pour le chien. (*Soc. de Biol.*, février 1935.)
- ROLLAND. — Etude sur le phénomène de Koch et les surinfections tuberculeuses. (*Thèse de Paris*, 1914.)
- SAENZ (A.). — Haute virulence pour le lapin et le veau d'une souche de bacilles bovins isolés de l'orga-

nisme d'un enfant mort de méningite tuberculeuse.
(*Soc. de Biol.*, juin 1935.)

SENOZE (R.). — Sur l'étiologie de la méningite tuberculeuse secondaire de la seconde enfance. (*Thèse Paris* 1926.)

SICARD (J. A.). — Essais d'injection microbienne, toxique et thérapeutique par voie céphalo-rachidienne. (*Soc. de Biol.*, avril 1898.)

SICARD (J. A.). — Inoculation sous-arachnoïdienne chez le chien, voie crânienne, voie rachidienne. (*Soc. de Biol.*, 1898.)

SICARD (J. A.). — Tuberculose et pneumococcie sous-arachnoïdienne expérimentale. Essais de thérapeutique préventive dans la tuberculose méningée. (*Soc. de Biol.*, 1898.)

SICARD (J. A.). — Des injections sous-arachnoïdiennes. (*Presse Médicale*, 1899.)

SICARD (J. A.). — Méningite tuberculeuse expérimentale. (*Presse Médicale*, 1900.)

SICARD (J. A.). — Les injections sous-arachnoïdiennes et le liquide céphalo-rachidien. (*Thèse Paris*, 1900.)

SICARD (J. A.). — Le liquide céphalo-rachidien, 1902.

SICARD (J. A.) et BLOCH (M.). — Perméabilité méningée à l'arsenobenzol. (*Soc. de Biol.*, décembre 1910.)

SICARD (J. A.) et SALIN (H.). — Réactions méningées consécutives aux injections arachnoïdiennes lombaires de sérum de cheval et de sérum artificiel. (*Soc. de Biol.*, mars 1910.)

SIMPSON (J. R.) et GOYNE (S. R.). — Experimental tuberculous meningitis in rabbits. (*The Am. Rev. of Tuberc.*, avril 1928.)

SOPER (Villard B.) and DWORSKY (Moriss). — Experimental tuberculosis meningitis superinfection of the meninges in rabbits. (*The Am. Rev. of Tuberc.*, mai 1925.)

SOPER (Villard B.) and DWORSKY (Moriss). — Experimental tuberculosis meningitis in rabbits. The protective action of heat and living tubercule bacilli. (*The Am. Rev. of Tuberc.*, février 1930.)

- SPERONI (J. C.) et de SANTU Riestra (M. R.). — Cas d'embolie disséminée dans la méningite tuberculeuse. (*Revue Sud-Amer. d'Endocri.*, janvier 1935.)
- TAILLENS. — La cytologie du liquide céphalo-rachidien de la méningite tuberculeuse. (*Acte Pediatr.*, 1932.)
- TASSOVATZ (Bor.). — L'évolution cytologique du liquide céphalo-rachidien au cours de la méningite tuberculeuse. (*Rev. Fr. de Pédiatrie*, 1933.)
- VAN ALLEN BICKFORD (J.). — Cellular reactions in the meninges of rabbits to tuberculo-lipoid protein and polysaccharide compared with the effects of tubercule bacilli. (*Jour. of Exp. Med.*, 1932.)
- WEDEMEYER (H. E.). — Cytologie de la méningite tuberculeuse. (*Klin, Woch.*, juin 1935.)
- WIDAL, SICART et RAVAUULT. — Cyto-diagnostic dans les méningites tuberculeuses. (*Revue de Med.*, octobre 1900.)
- WIDAL, SICARD et RAVAUULT. — Cyto-diagnostic dans la méningite tuberculeuse. (*Soc. de Biol.*, 1900.)
- WIDAL, SICARD et RAVAUULT. — Cyto-diagnostic de la méningite tuberculeuse (recherches expérimentales et conclusions générales). (*Soc. de Biol.*, 1900.)
- WIDAL, SICARD et RAVAUULT. — Cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien au cours de certains processus méningés chroniques. (*Soc. Med. des Hôp.*, janvier 1901.)
- ZEYLAND (J.) et PLASECKA-ZEYLAND (Mme E.). — Substratum anatomique de l'allergie dans la tuberculose expérimentale. (*Gruzlica*, 1935 (cité par Fribourg-Blanc.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	13
LOCALISATION MÉNINGÉE DANS LA TUBERCULOSE EXPÉRI- MENTALE HABITUELLE	15
MÉNINGITE TUBERCULEUSE PAR INFECTION LOCALE	20

PREMIÈRE PARTIE

MÉNINGITE DE PRIMO-INOCULATION	21
<i>Considérations techniques</i>	23
<i>Manifestations cliniques</i>	36
<i>Le Liquide Céphalo-Rachidien</i>	60
<i>Etude critique des résultats fournis par la ponc- tion rachidienne</i>	77
<i>Anatomie pathologique</i>	87

DEUXIÈME PARTIE

MÉNINGITE DE SURINFECTION	97
<i>Infection générale et surinfection sous-occipi- tale</i>	100
<i>Infection sous-occipitale et surinfection intra- veineuse</i>	119
<i>Infection sous-occipitale et surinfection sous- occipitale</i>	121
CONCLUSIONS	127
BIBLIOGRAPHIE	131

Imprimerie LABOR
20, Rue Delambre
= PARIS - XIV° =
